

AUS DER 2. MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

(ehem. Direktor: Prof. Dr. K. Oberdisse)

UND DER MEDIZINISCHEN KLINIK DES FERDINAND-
SAUERBRUCH – KLINIKUMS WUPPERTAL – ELBERFELD

(Chefarzt: Prof. Dr. K. Jahnke)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM ORALEN
ANTIDIABETIKUM GLIBENCLAMID UND TOLBUTAMID –
ÄHNLICHEN SULFONAMIDDERIVATEN BEI DER AMBU-
LANTEN THERAPIE VON ALTERSDIABETIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
HERMANN-DIETER FINCK
aus Hünfeld

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546403_0049

AUS DER 2. MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
(ehem. Direktor: Prof. Dr. K. Oberdisse)
UND DER MEDIZINISCHEN KLINIK DES FERDINAND-
SAUERBRUCH – KLINIKUMS WUPPERTAL – ELBERFELD
(Chefarzt: Prof. Dr. K. Jahnke)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM ORALEN
ANTIDIABETIKUM GLIBENCLAMID UND TOLBUTAMID –
ÄHNLICHEN SULFONAMIDDERIVATEN BEI DER AMBU-
LANTEN THERAPIE VON ALTERSDIABETIKERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
HERMANN-DIETER FINCK
aus Hünfeld

1979



Dekan: Professor Dr. med. K. Morgenroth

1. Referent: Professor Dr. med. H. Daweke

2. Referent: Professor Dr. med. D. Ricken

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Dez. 1979

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Patientengut und Methodik	7
3.	Pharmakologische Untersuchungen	12
3. 1.	Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe	12
3. 2.	Klinisch-experimentelle Untersuchungen	19
3. 3.	Varia: Allgemeine pharmakologische und toxikologische Untersuchungen und Nebenwirkungen	22
4.	Klinische Erfahrungsberichte	23
4. 1.	Neuentdeckte und/oder mit Diät vor- behandelte Diabetiker	23
4. 2.	Mit SuH zufriedenstellend eingestellte Diabetiker	27
4. 3.	Mit SuH schlecht eingestellte Diabetiker	27
4. 4.	Diabetiker mit wechselnder Vorbehandlung	30
4. 5.	Probleme der Langzeittherapie	31
4. 6.	Nebenwirkungen, Hypoglykämien	33
5.	Ergebnisse	
5. 1.	Gruppe der Patienten behandelt mit Tolbutamid - Glibenclamid	43
5. 2.	Gruppe der Patienten behandelt mit Glycodiazin - Glibenclamid	48
5. 3.	Gruppe der Patienten behandelt mit Chlorpropamid - Glibenclamid	53

5. 4.	Gruppe der Patienten behandelt mit Carbutamid - Glibenclamid	57
5. 5.	Gruppe der Rückstellungsversuche auf konventionelle SuH	61
5. 6.	Gruppe der unter konventioneller SuH- Therapie schlecht eingestellten Patienten	67
6.	Diskussion	72
7.	Zusammenfassung	81
8.	Literaturverzeichnis	83

1. E I N L E I T U N G

Die Geschichte der oralen Antidiabetika beginnt bereits 1918, da WATANABE (174) berichtete, daß Guanidin im Tierversuch den Blutzucker zu senken vermochte; doch diese Substanz war zu toxisch, um zu klinischen Versuchen herangezogen zu werden. In den folgenden Jahren versuchte man, Guanidinderivate zu synthetisieren, die einerseits noch die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidin hatten, andererseits jedoch weniger toxisch waren. 1926 berichteten die drei Breslauer Forscher FRANK, NOTHMANN und WAGNER (55) "über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus", wobei sie die Diguanid-Verbindungen Synthalin A und B anwendeten. Doch trotz der Beobachtung, daß die Hauptsymptome des Diabetes mellitus - Hyperglykämie, Glukosurie, Polyurie und Polydypsie - unter der Therapie mit Synthalin beseitigt werden konnten, zwangen die Unverträglichkeitserscheinungen und die Toxizität zum Absetzen der Präparate. In den Jahren 1942 - 46 berichteten JANBON, LOUBATIERES und Mitarbeiter (86) über die Beobachtung, daß bei Typhuskranken, die mit dem Sulfonamid IPTD (2254 RP) aus der Paraminobenzonsulfonamidothiodiazol-Gruppe behandelt wurden, hypoglykämische Zustände mit Convulsionen und Coma auftraten; LOUBATIERES konnte im Tierversuch zeigen, daß das Sulfonamid eine pankreotrope Substanz mit hypoglykämisierendem Effekt ist, welche das endokrine System der Langerhansschen Inseln stimuliert und deren Wirkung beim pankreatektomierten Tier ausbleibt, doch sein Vorschlag der therapeutischen Anwendung von IPTD beim Zuckerkranken (97) rief weder das Interesse der Pharmakologen noch das der Physiologen und Diabetologen wach.

Erst als im Jahre 1955 FRANKE und FUCHS (56) bei der Prüfung der klinischen Wirksamkeit des bakteriostatisch wirkenden Butylsulfonylharnstoffes BZ 55 nach einem Selbstversuch von FUCHS die Symptome der Müdigkeit, Schweißausbruch, Hungergefühl, Euphorie als hypoglykämische Effekte beschrieben, erfolgte die konsequente Untersuchung dieses Sulfonylharnstoff-

fes beim diabetischen Organismus. Über die ersten therapeutischen Erfahrungen mit dem peroral wirksamen Antidiabetikum Carbutamid berichteten FRANKE, FUCHS (56) und BERTRAM, BENDFELDT, OTTO (20). Hinsichtlich der Wirkungsweise der Sulfonylharnstoffe glaubte man zwar damals noch an eine funktionelle Schädigung der A-Zellen (81), doch man erkannte auch, daß der Insulinmangeldiabetes nicht auf Sulfonylharnstoffe ansprach.

Im Januar 1956 veröffentlichten BÄNDER et al. (10) die klinisch-experimentellen Untersuchungen, die mit dem Sulfonylharnstoff D 860, 1-Butyl-3-paratolylsulfonylharnstoff (TOLBUTAMID) gewonnen worden waren, das durch Ersatz der NH_2 -Gruppe des Carbutamid durch $-\text{CH}_3$ keine bakteriostatische Wirkung mehr zeigte.

Ausgezeichnet durch seine Wirkungsstärke bei geringer Nebenwirkungsquote und guter Verträglichkeit hatte das Tolbutamid bis zum Jahre 1969 die weiteste Verbreitung in der peroralen Therapie des Diabetes mellitus gefunden.

In der Folgezeit wurde nun versucht, durch Substitution der Radikale mit geeigneten Gruppen die Wirksamkeit zu verstärken bzw. die Wirkungsdauer zu verlängern und die Verträglichkeit zu verbessern (175). Als besonders erfolgversprechend erwies sich die Gruppe der Acylaminosulfonylharnstoffe, deren wirksamster Vertreter GLIBENCLAMID 1969 in die Klinik eingeführt wurde (116).

Eine weltweite Diskussion über den therapeutischen Nutzen der oralen Antidiabetika wurde durch die Veröffentlichung der Ergebnisse der amerikanischen UGDP-Studie (41, 61, 89, 114, 169) ausgelöst, die ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen während der Langzeittherapie mit Tolbutamid und Phenformin ergeben hatte. In Amerika wurde durch eine Empfehlung der Amerikanischen Diabetes Association und der Food and Drug Administration erwirkt, daß alle oralen Antidiabetika nur noch in den Fällen zu verordnen seien, in denen die Diät allein nicht ausreicht und die Insulinbehandlung unpraktikabel sei.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat daraufhin Richtlinien der Indikationen und Kontraindikationen für die orale Diabetestherapie erarbeitet und auf ihrem Kongreß am 15. 5. 1971 in Düsseldorf veröffentlicht (156).

Die wichtigsten oralen Antidiabetika aus der Sulfonamid-Reihe mit β -cytotroper Wirkung sind folgende:

Substanz	Warenzeichen	Tagesdosis (mg)	Biolog. Halb- wertzeit (Std.)
Carbutamid	Invenol ^R Nadisan ^R	500 - 1500	ca. 40
Tolbutamid	Artosin ^R Rastinon ^R	500 - 1500	4 - 8
Chlorpropamid	Diabetoral ^R Chloronase ^R	250 - 500	ca. 35
Glycodiazin Glimidin	Redul ^R	500 - 1500	4
Tolazamid	Norglycin ^R	50 - 600	ca. 7
Glibonurid	Glutril ^R	12,5 - 50	8
Glisoxepid	Pro Diaban ^R	2,0 - 16	3 - 5
Gliquidon	Glurenorm ^R	15 - 120	ca. 4,5
Glibenclamid	Euglucon ^R	2,5 - 15	5 - 7

In den letzten Jahren sind die seit Mitte der fünfziger Jahre therapeutisch eingesetzten Biguanide Buformin, Phenformin und Metformin mehr und mehr in Mißkredit geraten, nachdem mehr als 300 Fälle von Laktatazidose (103) in der Literatur beschrieben wurden. Das hatte zur Folge, daß seit Oktober 1977 in den USA die Biguanide nicht mehr angewendet werden dürfen und seit Juli 1978 in Deutschland die Substanzen Buformin und Phenformin nicht weiter therapeutisch eingesetzt werden dürfen.

Mit der Einführung des im Milligrammbereich wirksamen Sulfonylharnstoffes Glibenclamid im Jahre 1969 häuften sich klinische Mitteilungen, die eine bessere Einstellbarkeit von Altersdiabetikern mit Glibenclamid ergeben hatten (3, 4, 14, 22, 23, 30, 31, 32, 33, 43, 44, 58, 83, 112, 142, 143, 150, 153, 155, 169, 170, 178). Demgegenüber hatten SCHMITT, HÖHLER, DAWEKE und JAHNKE (152) schon 1969 in einer exakten klinischen Untersuchung zur Wirksamkeit des Glibenclamid zeigen können, daß bei 30 Altersdiabetikern, die unter stationären Bedingungen diätetisch optimal behandelt wurden, deren Diabetes im Mittel 5 Jahre bestand und mit 2 - 3 g Tolbutamid oder einem anderen Sulfonylharnstoff teilweise in Kombination mit Biguaniden schlecht eingestellt waren, nach Umstellung auf Glibenclamid in keinem Fall eine Stoffwechsel-Einstellungsverbesserung erzielt werden konnte. Die Autoren schlossen daraus, daß Glibenclamid nicht in der Lage ist, bei diätetisch optimal behandelten Altersdiabetikern mit sogenanntem Sulfonylharnstoffversagen mit und ohne gleichzeitige Biguanidbehandlung zusätzliche Insulinreserven zu mobilisieren und die Therapie mit Glibenclamid keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit tolbutamidähnlichen Sulfonylharnstoffen erbringt. Diese Ergebnisse wurden 1969 angesichts von Berichten über positive Auswirkungen einer ambulanten Glibenclamidbehandlung von Altersdiabetikern (112, 143) nahezu als Sakrileg angesehen. MEHNERT et al. (112) sahen bei der Umstellung von 54 zuvor mit Tolbutamid: 44, Carbutamid 4, Chlorpropamid: 3 und Glycodiazin: 3 zufriedenstellend ambulant behandelten Altersdiabetikern während der Glibenclamid-

Periode eine statistisch signifikante Senkung der Blutzuckerwerte und der Harnzuckerausscheidung; eine Nachperiode mit konventioneller Sulfonylharnstofftherapie wurde dabei nicht durchgeführt, auch liegen keine Angaben über die Diabetesdauer sowie die Dauer der Vorbehandlung und auch keine Gewichtsangaben vor. SCHÖFFLING, BEYER und Mitarb. (143, 22) beobachteten bei 21 von 58 Patienten, die unter der Maximaltherapie mit 2 g Tolbutamid, Carbutamid oder Glykodiazin nicht mehr ausreichend eingestellt werden konnten, während der folgenden 18 Monate unter der ambulanten Behandlung mit Glibenclamid eine Kompensation der Stoffwechsellage und sahen darin einen Vorteil gegenüber der Therapie mit konventionellen Sulfonylharnstoffen. Bei diesen Untersuchungen wurden das Gewichtsverhalten der Patienten außer acht gelassen und Fehler bei der statistischen Auswertung gemacht.

Wegen dieser diskrepanten Ergebnisse wurde im Anschluß an die klinisch-pharmakologischen Untersuchungen zur Wirksamkeit des Glibenclamid unter stationären Bedingungen einer Stoffwechselklinik von SCHMITT, HÖHLER, DAWEKE und JAHNKE (152) noch im Jahre 1969 eine Studie über die Auswirkungen einer ambulanten Glibenclamidtherapie von Altersdiabetikern begonnen, über deren Ergebnisse hier berichtet wird. Es war das Ziel der Studie, eine größere Zahl von bis 1969 mit den herkömmlichen Sulfonylharnstoffen Tolbutamid, Carbutamid, Glykodiazin und Chlorpropamid behandelten Altersdiabetikern über einen längeren Zeitraum mit Glibenclamid zu behandeln und anschließend möglichst wieder auf das vor der Behandlungsperiode verwendete Präparat über einen längeren Zeitraum umzustellen. Unser Interesse galt der Frage, ob durch die Behandlung mit Glibenclamid die Zahl der auf orale Therapie ansprechenden Patienten vergrößert werden und inwieweit mit Glibenclamid eine bessere Einstellung erreicht werden kann als mit den konventionellen Sulfonylharnstoffen.

2. P A T I E N T E N G U T U N D M E T H O D I K

88 Patienten der Diabetikerambulanz der 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf (ehem. Direktor: Prof. Dr. K. Oberdisse) sowie der Medizinischen Klinik des Ferdinand-Sauerbruch-Klinikums Wuppertal-Elberfeld (Chefarzt: Prof. Dr. K. Jahnke) - 54 Frauen und 34 Männer, deren Lebensalter im Mittel 68,9 (31 - 80) Jahre betrug (Abb. 1), deren Diabetes im Mittel 10,7 (4 - 20) Jahre bestand (Abb. 2) und die seit durchschnittlich 8,9 (4 - 17) Jahren mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, erhielten in den Jahren 1969-1972 in einer im Mittel 19,7 (3 - 39) Monate dauernden Vorperiode die konventionellen Sulfonylharnstoffe TOLBUTAMID, CARBUTAMID, CHLORPROPAMID und GLYCODIAZIN (Abb. 3); 68 % der Patienten wurden kombiniert mit Biguaniden behandelt und zwar 53 % mit BUFORMIN und 15 % mit PHENFORMIN.

Während der Vorperiode wurden bei den üblichen Kontrollen der Stoffwechsellage im Abstand von 4 - 6 Wochen durchschnittlich 9,3 Blut- und Harnzuckerbestimmungen durchgeführt und zwar jeweils der Nüchternblutzucker und die 24-Stunden-Glukoseausscheidung. Dieser Vorperiode folgte eine im Mittel 19 (4 - 36) Monate dauernde Untersuchungsperiode (UP) mit durchschnittlich 10,4 Bestimmungen von Blut- und Harnzucker, während der allen Patienten das Präparat GLIBENCLAMID und in 71 % in Kombination mit Biguaniden (in 61 % mit BUFORMIN und in 10 % mit PHENFORMIN) verabreicht wurde.

Bei 29 Patienten (= 33 %) schloß sich daran eine im Mittel 11,8 (4 - 20) Monate dauernde Nachperiode (NP) mit durchschnittlich 6,8 Bestimmungen von Blut- und Harnzucker, während der wir die Patienten wiederum auf den Sulfonylharnstoff zurückstellten, den sie auch in der Vorperiode erhalten hatten und wieder zusätzlich in 79 % Biguanide (in 69 % BUFORMIN und in 10 % PHENFORMIN) verabreichten.

Die Tatsache, daß die Zahl der Kombinationsbehandlungen mit Biguaniden während der verschiedenen Perioden nicht ganz identisch ist, erklärt sich daraus, daß in Abhängigkeit von

der Güte der Einstellung die Biguanide zusätzlich eingesetzt wurden bzw. die Dosis erhöht werden mußte, wenn z.B. unter maximaler Sulfonylharnstofftherapie eine schlechte Einstellung vorlag. Wir hatten dabei in der Regel keine Informationen über die Nierenfunktion (Harnstoff-N, Kreatinin), es sei denn, es lagen Informationen von vorangegangenen stationären Aufenthalten vor.

Hinsichtlich der Methodik werden vom "Committee on the use of therapeutic agents" der American Diabetes Association Kriterien genannt, die folgendes fordern (38):

1. bei klinischen Untersuchungen

1. 1. eine Diät zur Konstanthaltung des Körpergewichtes
1. 2. eine Vorperiode von 10 - 14 Tagen
1. 3. eine Prüfperiode von mindestens 2 Wochen
1. 4. eine Nachperiode von 2 Wochen
1. 5. tägliche Gewichtskontrollen
1. 6. tägliche Bestimmung des Nüchtern- und postprandialen Blutzuckers sowie des fraktionierten und Sammelurins auf Zucker und Ketonkörper
1. 7. periodische Bestimmung der Fettwerte

2. unter ambulanten Bedingungen

2. 1. eine Diätvorschrift zur Konstanthaltung des Körpergewichtes
2. 2. eine Beobachtungsdauer von 1 Jahr bei der Prüfung einer Substanz und von mindestens 3 - 4 Monaten beim Vergleich verschiedener Substanzen für eine jede
2. 3. mindestens 6 - 8 Bestimmungen des Blut- und Urinzuckers und wenn nötig weiterer

Parameter während einer Periode

2. 4. eine Nachperiode von mindestens 1 Monat
2. 5. bei jedem Ambulanzbesuch:
regelmäßige Gewichtskontrolle, Bestimmung
des Nüchtern- und postprandialen Blutzuckers,
Harnuntersuchung.

Weiterhin wird gefordert, nur Patienten mit seit mehr als 1 Jahr bekanntem Diabetes nach Versagen alleiniger Diätbehandlung in die Kollektive aufzunehmen.

Bei den hier zugrundeliegenden ambulanten Kontrollen wurden die Blut- und Harnzuckerbestimmungen sowie regelmäßige Gewichtskontrollen und ggf. eine Diätberatung durchgeführt. Die Blutzuckerwerte sind Nüchternwerte; die Glukosekonzentration im Serum wurde nach der Methode von HOFFMANN (80) in Autoanalyzer bestimmt. Die Harnzuckerbestimmung erfolgte polarimetrisch; die Patienten waren angehalten, eine Probe ihres am Tag zuvor gesammelten 24-Stundenurins mit Gesamtmengenangabe mitzubringen.

Eine diätetische Beratung durch eine staatlich geprüfte Diätassistentin haben wir dann angeordnet, wenn sich während des Gespräches mit dem Patienten Hinweise dafür ergaben, daß nicht genügendes Wissen um die Diätetik oder mangelnde Diätdisziplin anzunehmen war. Nicht erfaßt werden konnten diejenigen Patienten, die ganz bewußt Diätfehler begingen oder bei denen eine strenge Diäteinhaltung wie z.B. im Altersheim, in Kantinen nicht möglich war. In diesem Zusammenhang seien zur Verdeutlichung folgende Patienten-Zitate genannt: "Essen auf Rädern", "Geburtstag gefeiert und viel Kuchen", "Süßigkeiten gegessen, anschl. Sauerkraut, um den Zucker zu senken", "viel Aufregung, viel Alkohol", "Ehepartner lehnt die Diät ab", "sündigst, stirbst, sündigst nicht, stirbst auch!"

Wir haben die Patienten 4 - 6 wöchentlich einbestellt, doch muß eingestanden werden, daß ein Teil der Patienten nicht regelmäßig erschienen ist.

Weitere Parameter wie z.B. Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin und Harnstoff-N-Werte lagen uns im Regelfall nicht vor.

Bei der Auswertung der Daten wurden zunächst für jeden Patienten die Mittelwerte aus den Einzelwerten während der Vor- sowie der Untersuchungs- und der Nachperiode ermittelt und mittels des t-Testes nach Student auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft. Die Mittelwerte der einzelnen Kollektive setzten sich aus den Mittelwerten der einzelnen Patienten zusammen, und auch hier wurde die statistische Signifikanz mittels des t-Testes geprüft.

Entsprechend dem Sulfonylharnstoff, den die Patienten in der Vorperiode erhielten, wurden sie verschiedenen Gruppen zugeordnet (Abb. 3):

Gruppe I 56 Patienten (= 64 %), die in der Vorperiode mit TOLBUTAMID und in 70 % in Kombination mit Biguaniden (56 % BUFORMIN und 14 % PHENFORMIN) behandelt wurden. In der Untersuchungsperiode erfolgte die Einstellung mit GLIBENCLAMID und in 70 % in Kombination mit Biguaniden. Von dieser Gruppe konnten 18 Patienten in der Nachperiode einem Rückstellversuch zugeführt werden.

Gruppe II 15 Patienten (= 17 %), die in der Vorperiode mit GLYCODIAZIN und in 53 % in Kombination mit Biguaniden (in 33 % BUFORMIN und in 20 % PHENFORMIN) eingestellt waren. In der Untersuchungsperiode erfolgte die Behandlung mit GLIBENCLAMID und in 73 % zusätzlich mit Biguaniden (in 53 % mit BUFORMIN und in 20 % mit PHENFORMIN), d. h. gegenüber der VP hatten 3 weitere Patienten zusätzlich Biguanide erhalten, da eine Verschlechterung der Einstellung eingetreten war. Von den 15 Patienten konnten 5 in der Nachperiode zurückgestellt werden, die alle in Kombination

mit Biguaniden behandelt wurden.

Gruppe III 10 Patienten (= 11 %), die in der Vorperiode CHLORPROPAMID und Biguanide (9 BUFORMIN, 1 PHENFORMIN) erhalten hatten und in der Untersuchungsperiode mit GLIBENCLAMID und Biguaniden eingestellt wurden. Von diesen konnten 4 in der Nachperiode auf CHLORPROPAMID und Biguanide zurückgestellt werden.

Gruppe IV 7 Patienten (= 8 %), die in der Vorperiode auf CARBUTAMID und in 43 % Biguanide (BUFORMIN 1, PHENFORMIN 1) eingestellt waren und in der Untersuchungsperiode auf GLIBENCLAMID und in 43 % Biguanide umgestellt wurden. In der Nachperiode konnten 2 Patienten auf CARBUTAMID und Biguanid zurückgestellt werden.

Im Hinblick auf besondere Fragestellungen wurden weitere Kollektive gebildet:

Gruppe V 29 Patienten (= 33 %); hierin sind die Patienten zusammengefaßt, die in der Nachperiode auf den Sulfonylharnstoff zurückgestellt werden konnten, den sie bereits in der Vorperiode erhalten hatten. Die Biguanidbehandlung erfolgte fortlaufend, darüberhinaus wurden bei 3 Patienten zusätzlich Biguanide in der NP wegen Verschlechterung der Einstellung eingesetzt.

Gruppe VI 59 Patienten (= 67 %); in dieser Gruppe wurden diejenigen Patienten zusammengefaßt, die sich in der Vorperiode unter konventioneller Sulfonylharnstofftherapie (+ Biguanide) als schlecht eingestellt erwiesen hatten. In diesem Zusammenhang interessierte uns insbesondere die Frage, inwieweit diese Patienten mit GLIBENCLAMID wieder

einer zufriedenstellenden Einstellung zugeführt werden konnten.

Die Einstellungskriterien waren folgende:

"gut"	Nüchternblutzucker	< 110 mg%
	Tagesprofilspitze	< 150 mg%
	Harnzucker	< 2 g/die
"befriedigend"	Nüchternblutzucker	< 130 mg%
	Tagesprofilspitze	< 170 mg%
	Harnzucker	< 5 g/die
"ausreichend"	Nüchternblutzucker	< 150 mg%
	Tagesprofilspitze	< 180 mg%
	Harnzucker	< 8 g/die
"schlecht"	Nüchternblutzucker	> 150 mg%
	Tagesprofilspitze	> 180 mg%
	Harnzucker	> 8 g/die

3. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

WIRKUNGSMECHANISMUS DER SULFONYLHARNSTOFFE

KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe haben wir bereits seit den Jahren 1942 - 1946 aufgrund der Untersuchungen von LOUBATIERES (96 - 98) Hinweise dafür, daß die blutzuckersenkende Wirksamkeit an das Vorhandensein von funktionsfähigem Pankreasgewebe gebunden ist. Im Tierexperiment zeigte sich, daß die blutzuckersenkende Wirkung am pankreatektomierten Hund, z.B. dem HOUSSAY-Hund (82) ausblieb. Auch beim alloxandiabetischen Tier war schließlich kein blutzuckersenkender Effekt mehr nachweisbar (42). Später erfolgte durch morphologische Untersuchungen der Beweis der direkten zytotropen Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die B-Zelle, die zu Inselzellhyperplasie, Hypertrophie und Hyperämie sowie zur Steigerung der Mitoserate und zur Vergrößerung von Kernnucleolus und Golgi-Apparat führte (59, 98, 179). Der direkte Nachweis einer insulinsekretorischen Wirkung wurde 1957 durch PFEIFER, STEIGERWALD, SANDRITTER, BÄNDER, MAGER, BECKER und RETIENE (133) erbracht, die nach Gabe von Tolbutamid eine Verminderung des extrahierbaren Pankreasinsulingehaltes in den Pankreata von Kälbern beobachteten und parallel dazu einen Abfall des Blutzuckers sowie eine Degranulierung der β -Zellen und Hypertrophie der Nuclei gefolgt von einer Regenerationsphase des pankreatischen Insulingehaltes. PFEIFER, DITSCHUNEIT und ZIEGLER (134) haben 1960/61 die Störung der Dynamik der Insulinsekretion als "Sekretionsstarre des diabetischen Inselsystems" beschrieben und beobachteten, daß es bei wiederholter Gabe eines blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffes zu einer "Refraktärperiode" des Inselapparates komme, während der die Substanzen keine weitere Ausschüttung von Insulin mehr bewirken konnten. Den pathogenetisch entscheidenden Defekt sah man in der ungenügenden Ansprechbarkeit der Insulinsezernierenden Mechanismen gegenüber dem Blutzuckeranstieg. DAWEKE (46) berichtete 1965 über die Ergebnisse von "Bestimmungen der insulinähnlichen Aktivi-

tät im Blut des Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen", die ergeben hatten, daß beim normgewichtigen Altersdiabetiker die Nüchtern-Insulin-Aktivität statistisch gesichert erniedrigt ist, während sie bei den stark übergewichtigen Altersdiabetikern im Normbereich liegt; ein Unterschied zwischen diätetisch eingestellten und zusätzlich mit oralen Antidiabetika eingestellten Altersdiabetikern sowie eine Abhängigkeit vom Alter und der Dauer des Diabetes ließ sich nicht nachweisen; als Ursache des bei allen Altersdiabetikern bestehenden relativen Insulinmangels wurde eine partielle B-Zellinsuffizienz angenommen; weiterhin konnte DAWEKE zeigen, daß die Insulinreserve des normgewichtigen Altersdiabetikers bedeutend stärker vermindert ist als die des übergewichtigen; darüberhinaus ergaben die Bestimmungen der ILA bei extrem Adipösen im Nüchternserum stark erhöhte Werte, auch wenn keine Kohlehydratstoffwechselstörung nachweisbar war und eine unveränderte Insulinreserve - ein "adaptiver Hyperinsulinismus"; aufgrund einer sekundären Erschöpfung des B-Zellsystems könne es zum relativen Insulinmangel oder zum Diabetes mellitus kommen, demnach sei der Übergang von der Adipositas mit herabgesetzter Glukosetoleranz zum fettsüchtigen Altersdiabetes fließend.

Im Jahre 1966 berichteten AUMÜLLER et al. (5) erstmals über Acylaminoalkylbenzolsulfonylharnstoffe, deren wichtigster Vertreter Glibenclamid ist.

Glibenclamid, chemisch als N-4--2-(5-Chlor-2-methoxybenzamido)-äthyl-phenylsulfonyl-N'-cyclohexylharnstoff charakterisiert, ist eine kristalline, farb- und geruchlose Substanz, deren wirksame Grenzdosis beim Menschen im $\mu\text{g}/\text{kg}$ Bereich liegt, während die der konventionellen Sulfonylharnstoffe im mg/kg -Bereich liegt (d. i. die Substanzmenge, die den Blutzucker bei stoffwechselgesunden nüchternen Probanden um mindestens 10 % zu senken vermag) (101, 176).

In vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen zeigten LOUBATIERES u. Mitarb. (101), daß Glibenclamid eine β -zytrotrope, insulinseziernde, blutzuckersenkende Wirkung hat,

die wie bei allen blutzuckersenkenden Sulfonamiden beim pankreatektomierten Tier ausbleibt und im Vergleich zu Tolbutamid bei i.v.-Applikation 272-mal wirksamer ist und darüberhinaus eine β -zytotrope Wirkung hat, indem es zu einer Neogenese von Langerhansschen Inseln nach 35 Tagen Verfütterung von Glibenclamid an Mäusen führt, bei denen eine Polynésie und Hyperplasie von Langerhansschen Inseln wie auch unter Tolbutamid, Carbutamid und Chlorpropamid zu beobachten war. Die β -zytotrope Wirkung läßt sich lichtmikroskopisch, histochemisch und elektronenoptisch an der Degranulierung der β -Zellen des Pankreas zeigen, wobei die Granula eine Hüllmembran durch Abschnürung vom Golgi-Apparat erhalten, dann auf Sekretionsreiz zum Interzellularspalt wandern und durch den Vorgang der "Emiocytose" ausgeschleust werden (KERN, KERN, (88); BÄNDER, PFAFF, SCHESMER (12); ENGELBART, BÄHR, KIEF (52); LACY, HOWELL, YOUNG, FINK (92).

Die Insulinsekretionsdynamik nach Gabe von Glibenclamid unterscheidet sich bei intravenöser Applikation gegenüber Tolbutamid dadurch, daß es nach Tolbutamid zu einem steilen Insulinanstieg innerhalb weniger Minuten kommt mit nachfolgendem rapiden Abfall, so daß nach 40 min die Ausgangspunkte praktisch wieder erreicht sind, während die Insulinsekretionskurve nach Gabe von Glibenclamid flacher ansteigt, ein plateauartiges Maximum während der 10. und 40. min zeigt und langsamer abfällt, so daß die Ausgangslage erst nach 60 - 90 min wieder erreicht ist, also über einen längeren Zeitraum wirksame Insulinspiegel aufrecht erhalten werden (9, 57, 69, 71, 136).

Die Arbeitsgruppe um PFEIFFER und RAPTIS hat in der unterschiedlichen Sekretionsdynamik eine Erklärung für die bessere klinische Wirksamkeit des Glibenclamid gesehen (131, 137). Die Untersucher dieser Arbeitsgruppe berichten über einen "glukoseintensivierenden Effekt" des Glibenclamid, der dadurch zum Ausdruck komme, daß nach kombinierter i.v.-Gabe von Glukose und Glibenclamid ein wesentlich höherer Anstieg der Insulinämie resultiere als nach Gabe von Glukose und

Tolbutamid; sie beschreiben die "Potenzierung des Glukoseeffektes" als ganz besonders spezifische Eigenschaft des Glibenclamid (57, 136, 137). Die "erhöhte Glukosefreundlichkeit" der B-Zelle unter Glibenclamid-Therapie zeigte sich nach Ansicht der Autoren dadurch, daß nach 9-monatiger Glibenclamidmedikation die Insulinsekretion sowie Glukoseassimilation wesentlich besser waren als vor Beginn der Therapie und sich nach Absetzen der Therapie wieder verschlechterten (140). Sie sehen im Glibenclamid eine Substanz, die die "Sensitivität des beim Diabetiker geschädigten Glukoserezeptors wieder schärfe" und damit den "pathogenetisch entscheidenden Defekt, nämlich die mangelhafte Ansprechbarkeit der insulinsezernierenden Mechanismen - die sog. Insulinsekretionsstarre - günstig beeinflusse, indem sie den physiologischen Rhythmus der Insulingabe imitiere und damit möglicherweise diabetische Spätschäden verhindere" (131, 136, 137, 138, 141).

In diesem Zusammenhang wurde auch die Möglichkeit der Insulinfreisetzung durch Glibenclamid aus "compartments" der B-Zelle, die für andere Substanzen verschlossen bleiben, diskutiert (PFEIFFER 131). Weiterhin berichten RAPTIS et al. (136), daß die für die konventionellen Sulfonylharnstoffe typische Refraktärperiode, während der es zu keiner Insulinsekretion mehr kommt bzw. nur zu einer abgeschwächten Wirkung der Sulfonylharnstoffe, für Glibenclamid nicht zu bestehen scheint, da mehrere in kurzen Zeitabständen hintereinander verabreichte Glibenclamidinjektionen zu jeweils gleich hohen Insulinspiegeln führten, demgegenüber es nach der zweiten und dritten Tolbutamidinjektion zu signifikant niedrigeren Insulinspiegeln kam (57, 136).

Bei in-vitro-Versuchen kam die Ulmer Arbeitsgruppe FUSSGÄNGER et al. (57) aufgrund von vergleichenden Untersuchungen der Insulinsekretionsdynamik am perfundierten, isolierten Rattenpankreas zu gleichen Ergebnissen.

Auch WEINGES et al. (177) fanden bei in-vitro-Versuchen an

isolierten Zellen des Rattenpankreas einen stärkeren Effekt des Glibenclamid auf die Insulinsekretion gegenüber Tolbutamid, was besonders deutlich bei Abwesenheit von Glukose im Inkubationsmedium ist, darüberhinaus zeigte sich jedoch auch, daß eine Konzentration von 200 mg% Glukose im Inkubationsmedium eine optimale Stimulation der Insulinsekretion bewirkte, die weder durch Zugabe von Tolbutamid noch durch Glibenclamid verstärkt werden konnte.

Aufgrund der vorstehend genannten pharmakologischen und pharmakodynamischen Untersuchungen, Tierversuche und in-vitro-Versuche war mit Rücksicht auf die Unterschiede der Insulinsekretionsdynamik der Schluß gezogen worden, daß diese Befunde eine Erklärung für die bessere klinische Wirksamkeit des Glibenclamid bieten könnten. Dies soll auch in der Einteilung der Sulfonamidderivate in "Sulfonylharnstoffe der ersten und zweiten Generation" (131, 137) zum Ausdruck kommen.

Wesentliche Impulse zum Studium der Wirksamkeit und klinischen Brauchbarkeit der Sulfonylharnstoffe haben wir durch die Arbeiten von HAUPT et al., der Frankfurter Arbeitsgruppe, erfahren (65 - 74).

Es wird erstmals darauf hingewiesen, daß die bisher beschriebenen Wirkungen der neuen, im Milligrammbereich wirksamen Sulfonylharnstoffe auf Effekten beruhte, die entweder nur nach intravenöser Applikation der Substanzen am Menschen oder am Versuchstier beobachtet worden waren oder sich aufgrund von in-vitro-Versuchen am isolierten, perfundierten Pankreas ergaben oder unter Vernachlässigung des pharmakologischen Prinzips der wirkungsäquivalenten Dosierung gewonnen wurden. In pharmakodynamischen Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe, denen beim Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen antidiabetisch wirksamen Substanzgruppen als pharmakologische Größe die sog. ED 30 zugrunde liegt, die Aussagen macht über die Menge eines Sulfonylharnstoffderivates pro kg Körpergewicht, die eine 30 %ige Blutzuckersenkung vom Nüchternwert bewirkt, wurden Studien der Insulinsekretionsdynamik

sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Applikation durchgeführt. Bei den Untersuchungen zu Dosiswirkungsrelationen (71) der verschiedenen Sulfonylharnstoffderivate wurde auf der Basis der ED 30 eine 1.250-fach niedrigere Glibenclamiddosis im Vergleich zu Tolbutamid bei intravenöser Anwendung als äquipotent ermittelt, während bei oraler Anwendung 781-fach niedrigere Glibenclamiddosen im Vergleich zu Tolbutamid zu gleicher Blutzuckersenkung führten. Dabei zeigten sich die oben (S. 14) beschriebenen deutlichen dynamischen Unterschiede der Insulinsekretion mit dem typischen abrupten Anstieg der Insulinspiegel nach i.v.-Applikation von Tolbutamid gefolgt von einem ebenso raschen Abfall, während nach i.v.-Applikation von Glibenclamid die Insulinspiegel flacher und verzögert ansteigen und nach einem plateauartigen Maximum kontinuierlich wieder abfallen. Dieses unterschiedliche Insulinsekretionsverhalten hat die Autoren HAUPT et al. veranlaßt, statt der Einteilung in "Sulfonylharnstoffe der ersten und zweiten Generation", die von einer anderen Autorengruppe (131, 137) aufgrund der zunächst vermuteten qualitativen Unterschiede gewählt wurde, fortan eine Unterteilung in "tolbutamidähnliche" und "glibenclamidähnliche" Substanzen vorzunehmen (67, 68). Von den neuen im Milligrammbereich wirksamen Sulfonylharnstoffderivaten werden Glibonurid, Glisoxepid und Gliquidon als "tolbutamidähnliche" Substanzen und Gliflumid als "glibenclamidähnliche" Substanz beschrieben (74). Darüberhinaus war bei den Untersuchungen bei intravenöser Anwendung äquipotenter Dosen erkennbar, daß unter Glibenclamid eine wesentlich höhere Insulinausschüttung als unter Tolbutamid bei gleicher Wirkung auf die Blutzuckersenkung erforderlich war, demzufolge Tolbutamid den besseren Wirkungsgrad habe (71). Die Untersucher deuteten diese Befunde als Hinweis dafür, daß die Blutzuckersenkung der Sulfonylharnstoffe mehr als bisher angenommen extrapankreatisch beeinflußt werde. Folgende extrapankreatischen Wirkungen werden diskutiert: Hemmung der Glukoseabgabe aus der Leber, Glukagonhemmung, verstärkte periphere Glukoseassimilation (67, 68, 69, 71).

Weiterhin berichten HAUPT et al. (69), daß bei Untersuchungen "zur Insulinfreisetzung durch blutzuckersenkende Sulfonamide und Glukose bei Erwachsenen-Diabetikern" nach wiederholter Gabe von Tolbutamid und Glibenclamid beide Substanzen mit deutlich niedrigeren Insulinspiegeln reagierten, während zusätzlich injizierte Glukose diesen Mechanismus aufhob und wirksamere Insulinkonzentrationen über längere Zeit aufrechterhalten werden konnten; die Refraktärperiode der β -Zelle gegenüber Sulfonylharnstoffen betreffe alle blutzuckersenkenden Sulfonamide gleichermaßen; die Verstärkung der Insulinsekretion aller Sulfonylharnstoffe durch Glukose liege im additiven Bereich. Die von anderen Autoren (57, 131, 136) beschriebene "Glukosefreundlichkeit" des Glibenclamid war bei diesen Untersuchungen nicht erkennbar. Gegenüber den charakteristischen Unterschieden der Insulinsekretionsdynamik nach intravenöser Applikation ließen die Ergebnisse der Untersuchungen von HAUPT et al. (71) bei oraler Anwendung sowohl des Tolbutamid wie auch des Glibenclamid keinerlei dynamische Unterschiede bei der Blutzuckersenkung wie auch bei der Insulinsekretion erkennen; es wird berichtet, daß es bei Verwendung äquipotenter Dosen von Tolbutamid und Glibenclamid sowie von Glibonurid und Glisoxepid nach oraler Applikation innerhalb von 150 - 180 min zum Maximum der Blutzuckersenkung kam, ohne daß substanzspezifische dynamische Unterschiede erkennbar waren und daß vor allem bei den gleichzeitig durchgeführten Seruminsulinbestimmungen keine sicheren Insulinanstiege im peripheren Blut nachweisbar waren; zur Erklärung dessen werden die Einflüsse gastrointestinaler Faktoren sowie von Stoffwechselprozessen der Leber, weiterhin der Einfluß von Glukagon und extrapankreatische Mechanismen diskutiert (71).

3. 2. KLINISCH-EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

Eine praxisnahe Beurteilung der Wirkung der Sulfonamidderivate wurde durch klinisch-experimentelle Untersuchungen von HAUPT et al. (72) über den "Einfluß verschiedener Antidiabetika auf den oralen Glukosetoleranztest bei Stoffwechselgesunden, Adipösen und Erwachsenen-Diabetikern" ermöglicht. Dabei zeigten sich die für die einzelnen Gruppen typischen Kurvenverläufe von Blutzucker und Seruminsulin auf den Glukosereiz hin, jedoch es ergaben sich dabei keine Unterschiede im Verhalten von Tolbutamid, Glibenclamid und Glisoxepid hinsichtlich der insulinstimulierenden Wirkung; nach allen drei Substanzen kam es zu einer signifikanten Insulinmehrsekretion, ohne daß Unterschiede in der Dynamik der Insulinsekretion erkennbar waren. Der Einfluß der Sulfonylharnstoffe äußerte sich in einer Verbesserung der Glukosetoleranz, dabei waren substanzspezifische Unterschiede zwischen Tolbutamid, Glisoxepid und Glibenclamid nicht abzugrenzen. Weiterhin sehen die Autoren bei der Langzeittherapie mit blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen die Verbesserung der Glukosetoleranz durch die anhaltende Insulinmehrsekretion als entscheidend an, während die therapeutische Relevanz anderer blutzuckersenkender Mechanismen als geringerachtet wird (65, 72). Während einer Beobachtungsdauer von 6 Monaten zeigte sich am Verhalten der Seruminsulin- und Blutzuckerspiegel bei oralen Glukosetoleranztests an frisch entdeckten Erwachsenen-Diabetikern, daß es während der Therapie mit Sulfonylharnstoffen zu einer anhaltenden Insulinmehrsekretion gekommen war, die zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz führte, ohne daß es zu einer Veränderung der Dynamik des Blutzuckerlaufes kam, der seinen typischen diabetischen Charakter beibehielt (72).

Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen, älteren Untersuchung von CHANDALIA et al. (36) festgestellt, daß während der Glibenclamidtherapie die Insulinsekretion bei anhaltender Verbesserung der Glukosetoleranz sogar geringer wurde; in diesem Zusammenhang wurden extrapankreatische Mechanis-

men diskutiert. Dieses Ergebnis wurde jedoch nur an zwei Patienten nach viermonatiger Behandlungsdauer gewonnen. ANDERSON et al. (4) berichten über signifikante Verbesserung der Glukosetoleranz während 8-monatiger Glibenclamid-Therapie bei 20 Patienten, die jedoch deutlicher bei solchen Erwachsenen-Diabetikern zu sehen war, die vorher mit Diät allein eingestellt waren als bei solchen, die vorher mit Diät und anderen Sulfonylharnstoffen eingestellt waren. QUABBE und KLIEMS (135) verglichen an 7 Normalpersonen und 12 Diabetikern unterschiedlichen Schweregrades die Wirkung des Glibenclamid mit der des Tolbutamid und fanden, daß bei Normalpersonen und Diabetikern "leichten Grades" Glibenclamid wirksamer ist als Tolbutamid zur Steigerung der Stimulierung der durch die Mahlzeiten hervorgerufenen Insulinsekretion, wobei allerdings Glibenclamid eine geringere Blutzuckersenkung bewirkt als entsprechend der Insulinämie zu erwarten wäre. Bei "schwerem" Diabetes konnte nur eine basale Insulinproduktion beobachtet werden, die durch Tolbutamid und Glibenclamid nicht vermehrt werden konnte. JACKSON et al. (84) berichten aufgrund von Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe unter klinischen Bedingungen, wobei 8 Erwachsenen-Diabetiker während 4 Perioden (1. Chlorpropamid, 2. Glibenclamid, 3. Tolbutamid, 4. keine Antidiabetika, nur Diät) hinsichtlich ihres Blutzucker- und Seruminsulinspiegelverlaufs während eines Fastentages sowie während eines Tages, an dem sie eine 1.600 cal-Diabetes-Standard-Diät erhielten, untersucht wurden, daß der Seruminsulinspiegelanstieg nach Nahrungszufuhr nicht größer war bei den Sulfonylharnstoffbehandelten als bei den Unbehandelten; der durch Nahrungszufuhr bedingte Anstieg der Glykämie wurde durch Sulfonylharnstoffe signifikant vermindert. Wenn auch Chlorpropamid und Glibenclamid in ihrer blutzuckersenkenden Potenz gering stärker waren als Tolbutamid, so ergaben sich jedoch keine qualitativen Unterschiede der verschiedenen Substanzen, die alle vergleichbare Insulinanstiege bewirkten. Es fiel jedoch auf, daß die Glukosespiegel, Insulinspiegel und Tolbutamidspiegel

nicht miteinander korrespondierten; dieses Phänomen wurde durch eine gesteigerte Insulin-Effektivität bzw. gesteigerte biologische Aktivität zu erklären versucht. Es muß hierzu kritisch bemerkt werden, daß bei der Auswahl der Patienten solche mit unterschiedlicher Diabetesdauer (0 - 5 Jahre) und unterschiedlicher Vorbehandlung (keine Diät, nur Diät, mehrjährige Sulfonylharnstoffbehandlung) gewählt wurden.

DOAR et al. (49) untersuchten den Einfluß der Behandlung von neuentdeckten Erwachsenen-Diabetikern mit Diät allein sowie mit Diät und oralen Antidiabetika und fanden dabei, daß mit Diät allein eine Verbesserung der Glukosetoleranz sowie eine signifikante Insulinmehrsekretion nur während der ersten zwei Monate zu sehen war, demgegenüber mit Glibenclamid eine signifikante Verbesserung der Glukosetoleranz bedingt durch eine anhaltende signifikante Insulinmehrsekretion nach 2-monatiger und auch nach 6-monatiger Behandlungsdauer zu beobachten war.

TAN et al. (173) veröffentlichten im Jahre 1977 klinisch-experimentelle Untersuchungen über den Einfluß einer Langzeittherapie mit oralen Antidiabetika auf den oralen Glukosetoleranztest bei 120 Patienten mit asymptomatischem Diabetes, die entsprechend der Behandlung fünf Gruppen zugeordnet wurden (Gr. I nur Diät, Gr. II Chlorpropamid 100 mg, Gr. III Tolbutamid 2 x 500 mg, Gr. IV Phenformin 50 mg, Gr. V Acetohexamid 250 mg); jeder Patient erhielt eine individuelle Diät respektive seines Idealgewichtes. Dabei zeigte sich, daß allein in der Gruppe der mit Chlorpropamid behandelten Patienten nach dem 1. Behandlungsjahr die Zahl der Patienten mit normalem Glukosetoleranztest signifikant größer war, währenddessen die Insulinsekretion unverändert blieb; exopankreatische Wirkungen werden diskutiert. Im Vergleich zur Behandlung mit Diät allein hat die Therapie mit verschiedenen Antidiabetika (außer der genannten Verbesserung der Glukosetoleranz unter Chlorpropamid) keine Verbesserung der Glukosetoleranz und ebenso keine Veränderung der Insulinsekretion erbracht.

3. 3. VARIA: ALLGEMEINE PHARMAKOLOGISCHE UND TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN

PFAFF et al. (128) berichteten aufgrund allgemeiner pharmakologischer Untersuchungen, daß Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung sowie die Eigenmotorik der glatten Muskulatur von Dünndarm, Uterus und Samenblase durch therapeutische Dosen von Glibenclamid nicht beeinflusst werden, daß Harn- und Elektrolytausscheidung nicht verändert werden und daß Glibenclamid keine sedativen Eigenschaften und auch keine Wirkung auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung habe.

STORK et al. (168) untersuchten den Einfluß des Glibenclamid auf den Fettstoffwechsel und fanden, daß Glibenclamid bei Ratten zu einer Senkung der freien Fettsäuren sowie zur Senkung der Triglyceride im Blut führt.

Hinsichtlich des Verhaltens der Schilddrüsenfunktion bei Langzeitanwendung von Glibenclamid konnte von STÖTTER et al. (167) keine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion gesehen werden.

Das Blutgerinnungssystem zeigte nach LAMSDORFF (94) während 3-monatiger Glibenclamidmedikation keine pathologischen Veränderungen.

In akuten, subakuten und chronischen Toxizitätsversuchen an Ratten und Hunden konnten HEBOLD et al. (75) weder klinisch, klinisch-chemisch, hämatologisch, neurologisch, ophthalmologisch, morphologisch noch histologisch ein Hinweis auf substanzbedingte Schäden sehen.

4. KLINISCHE ERFAHRUNGSBERICHTE

Bevor Glibenclamid als neues Antidiabetikum im Jahre 1969 in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt wurde, war es in zahlreichen in- und ausländischen Kliniken geprüft worden, deren Erfahrungsberichte auf der Tegernsee-Konferenz (im Januar 1969) vorgetragen wurden.

Nachfolgend soll eine Übersicht über die wichtigsten dieser sowie späterer Erfahrungsberichte gegeben werden. Entsprechend der Vorbehandlung erfolgt eine Einteilung in:

4. 1. neuentdeckte und/oder mit Diät
vorbehandelte Diabetiker
 4. 2. mit Sulfonylharnstoffen zufrieden-
stellend vorbehandelte Diabetiker
 4. 3. mit Sulfonylharnstoffen schlecht
eingestellte Diabetiker
 4. 4. Diabetiker mit wechselnder
Vorbehandlung
 4. 5. Probleme der Langzeittherapie
-
4. 1. Neuentdeckte und/oder mit Diät vorbehandelte
Diabetiker

Bei der Einstellung des neuentdeckten und/oder mit Diät behandelten Diabetikers werden mit Glibenclamid in bis etwa 80 % gute bzw. sehr gute Ergebnisse erzielt AJELLO(3), BAUER/KLOPPE (15), BEYER/SCHÖFFLING (22), BHATIA et al. (30), BÖHM (31), BREARLEY et al. (32), BURNS (33), DAVIDSON et al. (43, 44), FITZGERALD/MALINS (54), GALBRAITH (58), HAMBLIN et al. ((64), JOHNSON et al. (87), LENHARDT (95), LUNTZ (104), MARTIN et al. (107), MEHNERT/KARG (112), MÜLLER et al. (116), O'SULLIVANT/CASHMAN (124), RETIENE et al. (143), RULL et al. (145), SCHMITT et al. (152), SEFTTEL (165), SCHÖFFLING et al. (161), STRATMANN (170).

Entsprechend den Kriterien des COMMITTEE ON THE USE OF THERAPEUTIC AGENTS OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (38) untersuchten RULL et al. (145) die Wirksamkeit des Glibenclamid bei 24 allein diätetisch vorbehandelten Patienten während Glibenclamid-Placebo-Glibenclamid- sowie Placebo-Glibenclamid-Placebo-Perioden von jeweils 2-monatiger Dauer und berichten über gute bzw. sehr gute Einstellung in 83 % unter der Glibenclamid-Medikation, wohingegen während den Placebo-Perioden eine Verschlechterung der Blut- und Harnzuckerwerte zu sehen war. Bei dieser Gruppe von Patienten, die zuvor allein diätetisch behandelt worden waren und deren Diabetes meist nicht länger als 1 Jahr bestand, war die Erfolgsquote der Sulfonylharnstoffwirkung am größten.

SCHMITT et al. (152) behandelten unter stationären Bedingungen 13 neuentdeckte Altersdiabetiker nach einer diätetischen Ersteinstellung mit Glibenclamid, währenddessen es zu statistisch signifikantem Blutzuckerabfall kam. Hierbei zeigte sich Glibenclamid als im Milligrammbereich wirksames gut verträgliches Antidiabetikum.

In vergleichenden Studien von Glibenclamid und Chlorpropamid beschreiben FITZGERALD/MALINS (54) sowie HAMBLIN (64) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen hinsichtlich der Einstellbarkeit von neuentdeckten Diabetikern.

4. 2. Mit Sulfonylharnstoffen zufriedenstellend vorbehandelte Diabetiker

SCHMITT et al. (152) haben die Wirksamkeit des Glibenclamid hinsichtlich deren Einstellungsgüte mit der der herkömmlichen Sulfonylharnstoffe unter klinischen Bedingungen, wobei die diätetische Konstanz gewährleistet war, bei 29 Altersdiabetikern verglichen, deren Diabetes durchschnittlich 5 Jahre bestand und mit Diät und 1 - 1,5 g Tolbutamid oder einem

anderen Sulfonylharnstoff gut einstellbar war und berichten, daß es nach Umstellung auf Glibenclamid in einem Zeitraum von 10 - 26 Tagen zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage kam, wobei keine Dosisabhängigkeit zu erkennen war und daß es nach genauer Einstellung auf Diät und orale Antidiabetika zu einer Stoffwechselverbesserung kam, die sich in einer Nachperiode nach Rückstellung auf die konventionellen Sulfonylharnstoffe fortsetzte, so daß daraus nicht geschlossen werden könne, daß dem Glibenclamid ein rascherer oder stärkerer blutzuckersenkender Effekt zukomme als den herkömmlichen Sulfonylharnstoffen. Die Autoren sehen für Glibenclamid die gleichen Indikationen wie für die konventionellen Sulfonylharnstoffe.

Ebenso berichteten RULL et al. (145) beim Vergleich des Glibenclamid mit konventionellen Sulfonylharnstoffen, daß das therapeutische Spektrum des Glibenclamid dem der herkömmlichen Sulfonylharnstoffe entspricht; dabei zeigten sich bei 23 Altersdiabetikern mit durchschnittlich 7 Jahre bestehendem Diabetes während jeder Periode, in der Glibenclamid oder ein konventioneller Sulfonylharnstoff verabreicht wurde, gegenüber Placebo-Perioden signifikante Blutzuckersenkungen; darüberhinaus war in der anschließenden Nachperiode ein stärkerer blutzuckersenkender Effekt aller Sulfonylharnstoffe zu beobachten, was als Residualaktion des zuvor verabreichten Sulfonylharnstoffes gedeutet wurde.

AJELLO et al. (3) fanden beim Vergleich der Einstellungsgüte während Glibenclamid-Therapie gegenüber konventioneller Sulfonylharnstoff-Therapie nach 14 Monaten Behandlung mit Glibenclamid keine signifikanten Blutzuckeränderungen gegenüber der Einstellung mit konventionellen Sulfonylharnstoffen bei 29 Altersdiabetikern (15 Tolbutamid-Patienten mit 67 ± 59 -monatiger Diabetesdauer und 14 Chlorpropamid-Patienten mit 91 ± 45 -monatiger Diabetesdauer); währenddessen hatten die Tolbutamid-Patienten 1 % an Körpergewicht zugenommen, bei den Chlorpropamid-Patienten war das Gewicht konstant.

MEHNERT et al. (112) sahen bei der Umstellung unter ambulanten Bedingungen von 54 zuvor mit Tolbutamid: 44, Carbutamid: 4, Chlorpropamid: 3 und Glycodiazin: 3 eingestellten Patienten während der Glibenclamid-Periode eine statistisch signifikante Besserung der Blutzuckerwerte und der Harnzuckerausscheidung; eine Nachperiode mit konventioneller Sulfonylharnstofftherapie erfolgte dabei nicht, auch liegen keine Angaben über die Diabetesdauer sowie die Dauer der Vorbehandlung und auch keine Gewichtsangaben vor.

DAVIDSON et al. (44) berichten, daß bei 63 Patienten, die zuvor mit Chlorpropamid: 54, Tolbutamid: 7, Tolazamid: 1 und Glymidin: 1 sowie in 22 Fällen in Kombination mit Biguaniden eingestellt waren, während der 12 - 15-monatigen Glibenclamid-Periode in 15 Fällen sich die Einstellung verbesserte, in 34 Fällen gleich blieb und in 8 Fällen sich verschlechterte. Nach 8 - 12monatiger Glibenclamid-Therapie wurden 30 Patienten in einer Nachperiode auf konventionelle Sulfonylharnstoffe zurückgestellt und dabei eine anhaltende Stoffwechselperverbesserung festgestellt; als Erklärung dieses Phänomens wird die von LOUBATIERES (100) beschriebene B-Zellen-Hypertrophie unter Glibenclamid diskutiert. Es werden jedoch keine Angaben über die Diabetesdauer, Dauer der Vorbehandlung und über den Gewichtsverlauf gemacht.

JOHNSON et al. (87) fanden beim Vergleich des Glibenclamid mit Chlorpropamid, daß Glibenclamid trotz seiner größeren Wirkstärke (Potenz) gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen keine sonstigen Vorteile zeigt und daß solche Patienten, die unter herkömmlicher Sulfonylharnstofftherapie schlecht eingestellt waren, mit Glibenclamid ebenfalls schlecht eingestellt blieben.

4. 3. Mit Sulfonylharnstoffen schlecht eingestellte Diabetiker und Sekundärversager der Sulfonylharnstofftherapie

Die Frage, ob Glibenclamid in der Lage ist, den Kreis der mit oralen Antidiabetika einstellbaren Diabetiker zu vergrößern, wird in der vorliegenden Literatur unterschiedlich beantwortet.

Nach BEYER et al. (22) äußert sich die größere Wirkstärke des Glibenclamid vor allem bei der Therapie von Sekundärversagern der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie (Tolbutamid, Carbutamid, Glycodiazin). Es wird berichtet, daß 21 von 58 Patienten, die unter der Maximaltherapie mit 2 g Tolbutamid, Carbutamid oder Glycodiazin nicht mehr ausreichend eingestellt werden konnten, während der folgenden 18 Monate unter der Behandlung kompensiert blieben. Die Autoren halten daher einen Behandlungsversuch mit Glibenclamid beim Sekundärversagen der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie in jedem Fall für berechtigt (21, 22, 23, 143, 155, 161). Ein wesentlicher Faktor - nämlich der des Gewichtsverhaltens wurde jedoch bei diesen Untersuchungen völlig außer acht gelassen. Die Neuauswertung der Krankheitsverläufe der o.g. Sekundärversager, deren Untersuchungsergebnisse 1977 von HAUPT et al. (73) veröffentlicht wurden, ergab, daß bei getrennter Auswertung der Krankheitsverläufe der Patienten mit erfolgreicher Umstellung auf Glibenclamid sowie derer, die keine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zeigten, bei übergewichtigen Patienten, bei denen das Körpergewicht konstant blieb, auch nach der Umstellung auf Glibenclamid das Sekundärversagen weiterbestand, währenddessen bei den Patienten, bei denen eine Reduktion des Körpergewichtes erreicht werden konnte, in der Folge eine kontinuierliche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zu beobachten war; das bedeutet, im Zusammenhang mit der ursächlich angenommenen größeren Wirkstärke des Glibenclamid, daß vielmehr die bessere diätetische Disziplin der Patienten als entscheidender Faktor ange-

sehen werden mußte.

SCHMITT et al. (152) berichten über 30 Altersdiabetiker, die unter stationären Bedingungen diätetisch optimal behandelt wurden, deren Diabetes im Mittel 5 Jahre bestand und mit 2 - 3 g Tolbutamid oder einem anderen Sulfonylharnstoff, teilweise in Kombination mit Biguaniden schlecht eingestellt war; hierbei zeigte sich, daß es nach Umstellung auf Glibenclamid in keinem Fall zu einer Stoffwechselverbesserung kam; die Autoren schließen daraus, daß Glibenclamid nicht in der Lage ist, bei diätetisch optimal behandelten Altersdiabetikern mit sogenanntem Sulfonylharnstoffversagen mit und ohne gleichzeitige Biguanidbehandlung zusätzliche Insulinreserven zu mobilisieren, um eine bessere Einstellung zu erreichen.

RULL et al. (145) berichten, daß bei 19 Patienten, die nach Primär- oder Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie bei im Mittel 9 Jahre bestehendem Diabetes bereits auf Insulin umgestellt waren, nach Umstellung auf Glibenclamid sich die Blut- und Harnzuckermittelwerte während 6-monatiger Behandlung allmählich verschlechterten, allein 4 der 19 Patienten (= 21 %) erreichten mit Glibenclamid eine zufriedenstellende Einstellung (es fehlen Angaben über den Gewichtsverlauf).

AJELLO et al. (3) sahen bei der Umstellung von 5 Sekundärversagern der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie (Tolbutamid: 3, Chlorpropamid: 1, Acetohexamid: 1) auf Glibenclamid nach 14-monatiger Behandlung einen signifikanten Blut- und Harnzuckerabfall bei leichter Gewichtszunahme, so daß eine zufriedenstellende Einstellung möglich wurde.

DAVIDSON et al. (44) konnten von 16 Patienten, die mit Maximaldosen von Chlorpropamid und Tolbutamid schlecht eingestellt waren, während 7-monatiger Glibenclamidtherapie unter ambulanten Bedingungen 5 Patienten einer befriedigenden bis ausreichenden Einstellung zuführen (keine Gewichtsangaben, keine Angaben über Diabetesdauer und Dauer der Vorbehandlung).

JACKSON/VINIK (83) berichten, daß von 8 Sekundärversagern unter Tolbutamid 5 Patienten sowie 1 Sekundärversager unter Glymidintherapie mit Glibenclamid gut bis sehr gut eingestellt werden konnten, während 7 Sekundärversager unter Chlorpropamid ebenfalls nach Umstellung auf Glibenclamid versagten. (Keine genauen Angaben über die Dauer der Vorbehandlung sowie über das Gewichtsverhalten, unklare Angaben über die Biguanidbehandlung).

MARTIN et al. (107) sahen bei Versagen der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie eine erfolgreiche Einstellung mit Glibenclamid in nur 10 % der Fälle.

RASTOGI et al. (142) berichten, daß in 25 Fällen von Primär- und Sekundärversagen unter konventioneller Sulfonylharnstofftherapie (Tolbutamid und Chlorpropamid) alle 6 Primärversager auch unter Glibenclamid versagten, während von den 19 Sekundärversagern 8 Patienten (=42 %) mit Glibenclamid allein oder in Kombination mit Biguaniden einer zufriedenstellenden Einstellung zugeführt werden konnten (keine Angaben über das Gewichtsverhalten und über Dauer der Vorbehandlung).

SCHILLING et al. (150) sahen Behandlungserfolge mit Glibenclamid bei 25 % der Spätversager der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie, deren Diabetes seit durchschnittlich 9 Jahren bestand und seit im Mittel 7 Jahren mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurde; nach Umstellung auf Glibenclamid war eine erfolgreiche Behandlung noch 1 Jahr und bei einem kleinen Teil bis zu 2 Jahren zu erreichen. (Keine Angaben über den Gewichtsverlauf).

4. 4. Diabetiker mit wechselnder Vorbehandlung

LENHARDT (95) beobachtete bei 106 stationär eingestellten Diabetikern, daß diejenigen Fälle am besten auf Glibenclamid ansprachen, die vorher rein diätetisch eingestellt waren und daß nach fünf- und mehrjähriger Sulfonylharnstofftherapie auch die Versagerquote unter Glibenclamid deutlich anstieg. Ebenso wird von O'SULLIVAN et al. (124) berichtet, daß Glibenclamid erfolgreicher bei neuentdeckten und bislang unbehandelten Diabetikern eingesetzt wurde als bei solchen, die früher wenig erfolgreich mit Sulfonylharnstoffen behandelt worden waren. SEFTEL et al (165) fanden die Einstellungsgüte unter Glibenclamidtherapie in Abhängigkeit von der Diabetesdauer: bei Diabetikern, deren Erkrankung weniger als 1 Jahr bekannt war und die unbehandelt waren, konnte in 68 % eine gute Einstellung erzielt werden, während bei mehr als 5-jähriger Diabetesdauer und vorausgegangener Sulfonylharnstoffbehandlung eine gute Einstellung nur noch in 35 % zu beobachten war. ANDERSON et al. (4) berichten über 28 Diabetiker mit schlechter Einstellung unter Diät oder Diät und Sulfonylharnstoffen mit einer Diabetesdauer von 1 - 16 Jahren, wovon 13 Patienten Blutzuckerwerte von mehr als 250 mg% aufweisen und 1/2 Jahr nach Beginn der Glibenclamidtherapie sind es nur noch 8 Patienten, nach 1 Jahr kein Patient mehr mit Blutzuckerwerten über 250 mg% (zu diesem Zeitpunkt gehen allerdings nur 70 % der Gesamtzahl der Patienten in die Statistik ein; darüberhinaus fehlen die Angaben über den Gewichtsverlauf). STRATMANN (170) hat bei der ambulanten Behandlung von 239 Diabetikern, von denen 143 vorher mit Sulfonylharnstoffen und 56 in Kombination mit Biguaniden behandelt worden waren, bei 40 % eine sehr gute, bei 26 % eine gute und bei 25 % eine ausreichende Einstellung erreicht, während 9 % versagten. Darüberhinaus konnten bei 10 % der Patienten bei nicht ganz ausreichender oraler Behandlung mit Sulfonylharnstoffen allein zusätzlich mit Glibenclamid noch gute Erfolge erzielt werden. Es werden allerdings keine Einstellungskriterien genannt.

4. 5. Probleme der Langzeittherapie

Im Jahre 1956 wurde erstmals von HEINSEN und HAGEN (76) die Beobachtung der bei der oralen antidiabetischen Behandlung allmählich nachlassenden Sulfonylharnstoffwirkung beschrieben und später als Sekundärversagen oder Spätversagen bezeichnet (MEHNERT/REISNER (111); STRAUZENBERG/HALLER (172); PFEIFFER/SCHÖFFLING (132)). Die Angaben im Schrifttum über die Häufigkeit des Sekundärversagens variieren sehr stark und schwanken zwischen 3 und 50 % bedingt durch eine Uneinheitlichkeit bei der Definition des Versagens. Als Hauptursache des Sekundärversagens wird von vielen Autoren das Nichteinhalten der vorgeschriebenen Diät angesehen (HAUPT (73), HEINSEN (76), OTTO (120), MEHNERT (111), STRAUZENBERG (172), PANZRAM (125), PENSE (126)).

Im Jahre 1960 wies PFEIFFER (132) darauf hin, daß das Sekundärversagen auf eine allmähliche Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion zurückzuführen sei. Ebenso sehen BALODIMOS et al. (13), KORP und LENHARDT (90) sowie HAUPT et al. (73) eine Abhängigkeit der Sekundärversagerquote von der Dauer der oralen antidiabetischen Behandlung, so daß angenommen wird, daß mit zunehmender Dauer der Behandlung die partielle B-Zellinsuffizienz in eine komplette übergehe (19, 90, 160). PENSE und PANZRAM (126) fanden nach 10-jähriger Verlaufsbeobachtung von 154 Altersdiabetikern schließlich noch 34 % unter der Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen, während bei 66 % ein Spätversagen vorlag; die jährliche Versagerquote zeigte einen kontinuierlichen Anstieg bis zum 6. Behandlungsjahr und fiel dann allmählich ab. Neben endogenen und pharmakologischen Faktoren beim Zustandekommen des Spätversagens war das Diätversagen der entscheidende Faktor bei 32 % der Spätversagerfälle.

HAUPT et al. (73) fanden aufgrund neuerer "Untersuchungen zum Sekundärversagen der Therapie mit blutglukosesenkenden Sulfonamidderivaten" während 10-jähriger Verlaufsbeobachtung eine jährliche Versagerquote von 5 - 10 %; es wurden dabei keine

Unterschiede hinsichtlich des Manifestationsalters der Erkrankung gesehen. Weiterhin konnte mittels der Berechnung der sogenannten kumulativen Häufigkeit gezeigt werden, daß die Sekundärversagerquote in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer kontinuierlich zunimmt, so daß nach 10-jähriger Behandlungsdauer nur noch etwa bei 20 % der Patienten mit einer erfolgreichen Dauereinstellung gerechnet werden könne. Die klinischen Untersuchungen zeigten außerdem, daß das Sekundärversagen alle blutzuckersenkenden Substanzen in etwa gleichem Umfang betrifft und daß es hauptsächlich auf eine progrediente Verminderung der Insulinsekretionskapazität zurückzuführen ist und daß das Übergewicht als Hauptfaktor anzuschuldigen ist.

4. 6. Nebenwirkungen, Hypoglykämien

In einer Zusammenfassung der auf der Tegernsee-Konferenz vorgetragenen Erfahrungsberichte über die Therapie mit dem Antidiabetikum Glibenclamid beschreiben MÜLLER et al. (116) hinsichtlich des Therapieerfolges bei 3.440 Patienten eine gute bzw. sehr gute Einstellung in 69,6 %, eine ausreichende Einstellung in 18,7 % und eine schlechte Einstellung in 11,7 %. Wegen Primär- oder Sekundärversagens wurde Glibenclamid in 7,7 % abgesetzt. Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie zwangen, wurden in 1,46 % beobachtet; dies waren in 0,52 % gastrointestinale Unverträglichkeiten, Übelkeit, Anorexie, Magendruck, Völlegefühl und allergische Hautreaktionen in 0,47 % sowie in 0,37 % weitere Beschwerden wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Brustschmerzen. In weiteren 1,6 % der Fälle zwangen hypoglykämische Reaktionen, die jedoch nur in wenigen Fällen durch Blutzuckerbestimmungen objektiviert werden konnten, zum Absetzen des Glibenclamid. Nach BERGER (17) tritt bei 1 % aller mit Sulfonylharnstoffen behandelter Diabetiker innerhalb von 2 - 3 Jahren ein schwerer Hypoglykämiezwischenfall auf; ältere Leute erweisen sich besonders anfällig für Hypoglykämien, deren klinischer Verlauf häufig durch schleichenden Beginn der Symptome gekennzeichnet ist, die in vielen Fällen das Bild des cerebrovasculären Insults mit Lähmungserscheinungen, Aphasie, Agitiertheit und Verwirrtheit imitieren. Das Auftreten von Hypoglykämien wird durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt, z.B. durch eine Niereninsuffizienz, Hepatopathie oder durch Interferenzwirkung mit anderen Medikamenten (Salicylate, Phenylbutazon, Sulfonamide, Dicumarine, MAO-Hemmer, Beta-Rezeptoren-Blocker, Sympathikolytika) sowie durch Alkoholgenuß (7, 17, 18).

GUTSCHE et al. (62) beschreiben hypoglykämische Zwischenfälle, die einerseits zu Beginn der Therapie mit Glibenclamid infolge zu hoher Dosierung sowie auch infolge von Diätfehlern und andererseits nach einer Behandlungszeit von über 10 Monaten auftraten, als deren Ursache die Glukosetoleranzverbesserung unter

der Glibenclamidtherapie möglicherweise durch eine Aktivierung der β -Zellen mit gesteigerter Insulinbildung diskutiert wird.

5. ERGEBNISSE

88 Patienten - 54 weiblichen und 34 männlichen Geschlechts - im Mittel 68,9 Jahre alt mit durchschnittlicher Dauer des Diabetes von 10,9 Jahren und 8,9 Jahre dauernder Sulfonylharnstoffbehandlung waren während einer im Mittel 19,7 Monate dauernden Vorperiode (VP) mit den konventionellen Sulfonylharnstoffen Tolbutamid (n = 56), Glycodiazin (n = 15), Chlorpropamid (n = 10) und Carbutamid (n = 7) und teilweise in Kombination mit Biguaniden (68 %) eingestellt.

In den Abbildungen 1 - 3 sind Alter der Patienten, Dauer des Diabetes und Art der Vorbehandlung (während der VP) graphisch dargestellt.

Die Tabelle 1 sowie die Abbildung 4 zeigen die Einstellungsgüte des Gesamtkollektivs während der Vorperiode im Vergleich zur daran sich anschließenden, im Mittel 19 Monate dauernden Untersuchungsperiode (UP), während der alle Patienten auf Glibenclamid und in 71 % in Kombination mit Biguaniden umgestellt wurden. Dabei zeigt sich, daß die relativ hohe Zahl schlecht eingestellter Patienten von 67 % während der Vorperiode sich nach Umstellung auf Glibenclamid + Biguanide während der Untersuchungsperiode mit 62,5 % nur unwesentlich verändert hat. Aus der Darstellung der Blutzuckermittelwerte des Gesamtkollektivs vor und nach Umstellung auf Glibenclamid in Abbildung 5 wird ersichtlich, daß keine einheitliche Tendenz einer Veränderung der Einstellungsgüte besteht. Zwar konnte bei einem Teil der Patienten während der Untersuchungsperiode die Einstellungsgüte verbessert werden, so daß schließlich 3 Patienten mehr in die Gruppe der gut eingestellten und 2 Patienten mehr in die Gruppe der befriedigend eingestellten Patienten eingruppiert werden konnten und sich andererseits die Zahl der ausreichend eingestellten um 1 Patienten sowie die der schlecht eingestellten um 4 Patienten verminderte; andererseits geht aus der Abbildung 5 ebenso hervor, daß ein Teil der Patienten

sich während der Untersuchungsperiode verschlechterte, so daß nach Umstellung auf Glibenclamid 11 Patienten neu in die Gruppe der schlecht eingestellten kamen. Aus der insgesamt nur in 4 Fällen feststellbaren Stoffwechselverbesserung läßt sich nicht auf einen günstigeren Effekt des Glibenclamid gegenüber den konventionellen Sulfonylharnstoffen schließen.

In der Abbildung 6 ist die Einstellungsgüte in Bezug zur Diabetesdauer dargestellt. Dabei ist erkennbar, daß in der Gruppe der Diabetiker mit ≥ 15 Jahre bestehendem Diabetes die Zahl der schlecht eingestellten Patienten gegenüber den Gruppen mit 5 - < 10 Jahre und 10 - < 15 Jahre bestehendem Diabetes zugenommen hat:

während in der Gruppe der Patienten mit 5 - < 10 jähriger Diabetesdauer einerseits und 10 - < 15 Jahre bekanntem Diabetes andererseits die Zahl der schlecht eingestellten Patienten annähernd gleich groß ist - 62 - 67 %, steigt die Zahl der schlecht eingestellten Diabetiker in der Gruppe mit 15- und mehrjähriger Diabetesdauer auf 70 - 75 % an.

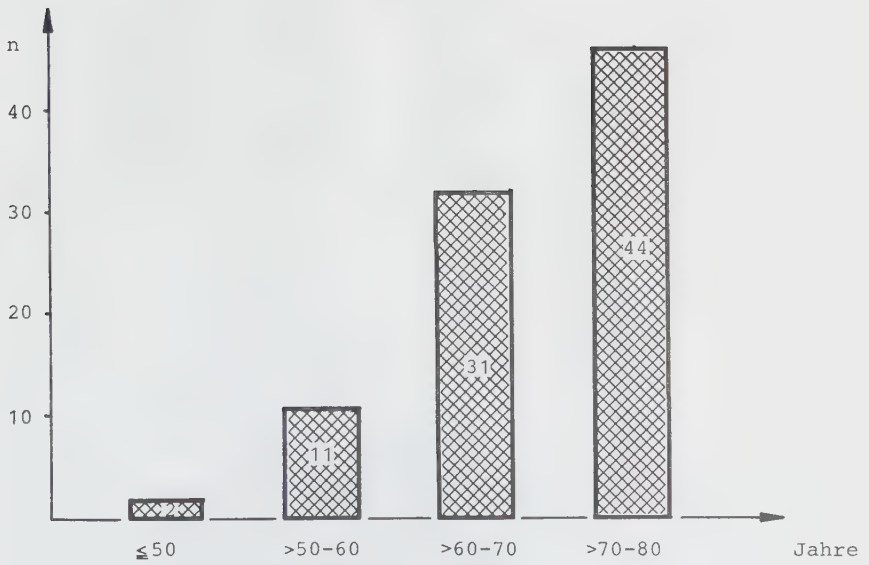


Abb. 1: Alter der Patienten (Jahre)

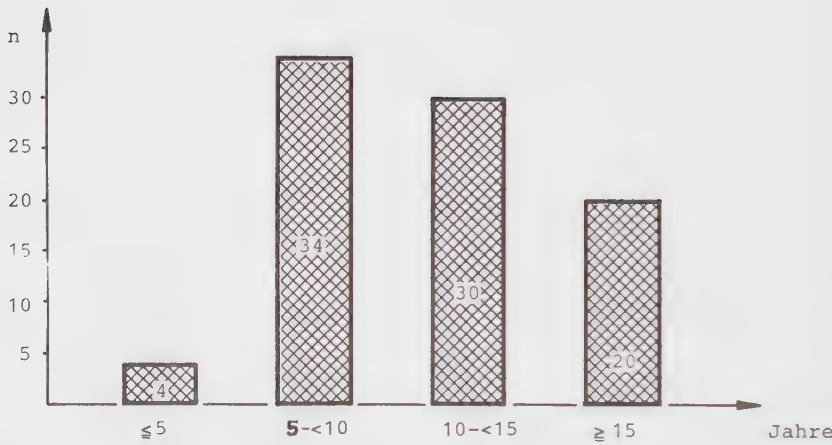


Abb. 2: Diabetesdauer (Jahre)

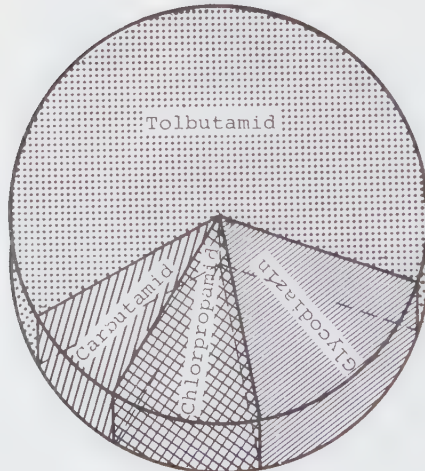


Abb. 3: Vorbehandlung der Patienten

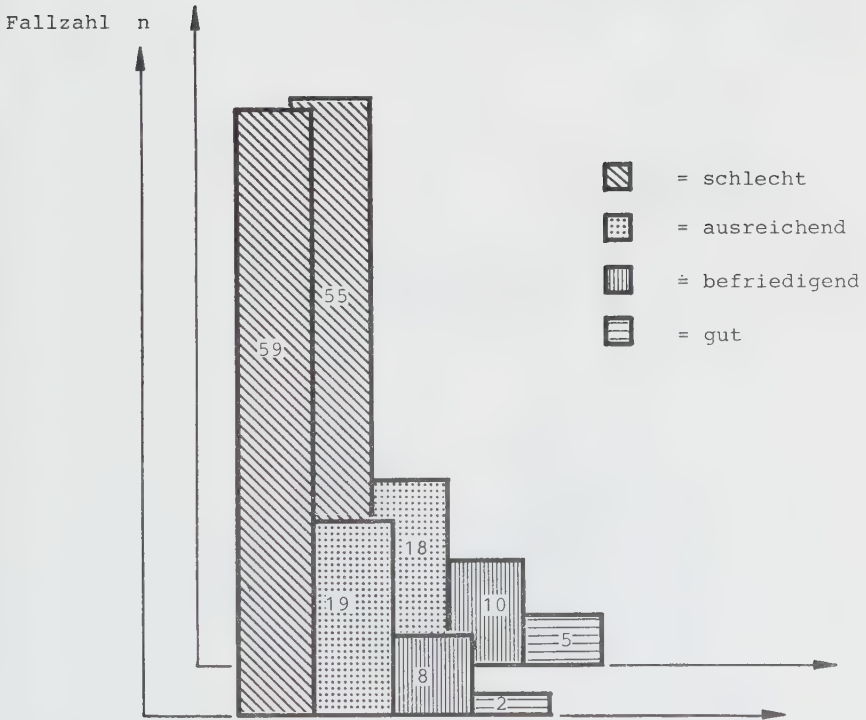


Abb. 4: Einstellungsgüte des Gesamtkollektivs vor und nach Umstellung auf Glibenclamid 3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d.VP

hintere Säule: Einstellung während d.UP

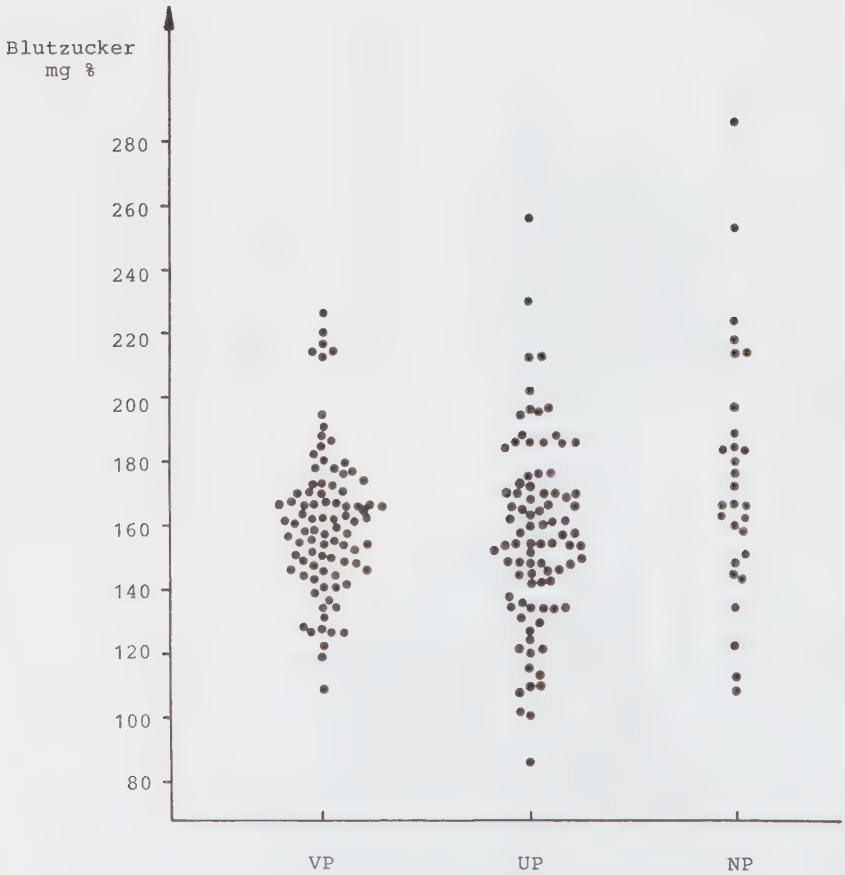


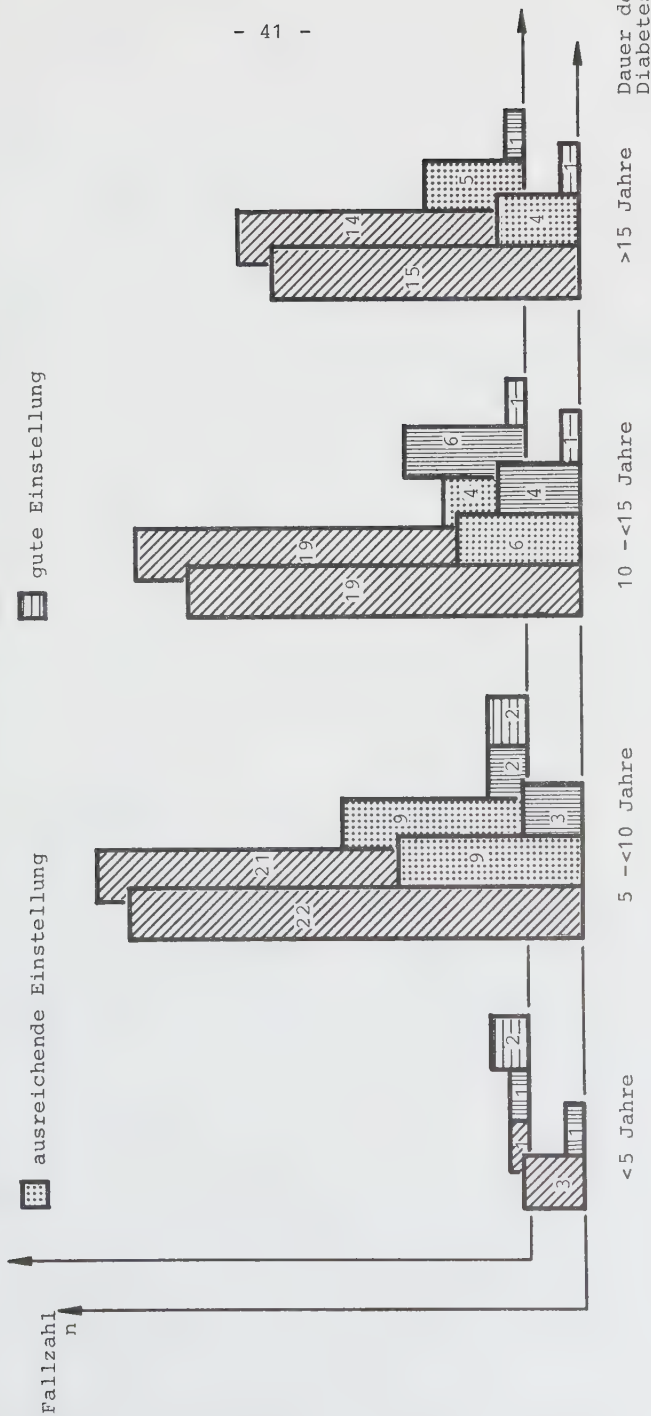
Abb. 5: Darstellung der Blutzuckermittelwerte des Gesamtkollektivs vor (VP) und nach Umstellung auf Glibenclamid (UP) sowie nach Rückstellung auf konventionelle Sulphonylharnstoffe (NP)

■ befriedigende Einstellung

■ gute Einstellung

■ schlechte Einstellung

■ ausreichende Einstellung



vordere Säule: Einstellung während d. VP
hintere Säule: Einstellung während d. UP

Abb. 6: Einstellungsgüte in Bezug zur Diabetesdauer
3-dimensionale Darstellung

Tabelle 1: Gesamtkollektiv

Anzahl der Patienten:	88
Geschlecht: männlich	34
weiblich	54
Alter:	68,9 (31 - 80) Jahre
Diabetesdauer:	10,7 (4 - 20) Jahre
Dauer der SuH-Therapie:	8,9 (4 - 17) Jahre
Gewicht (n. Broca):	
untergewichtig (< 90 %)	5 = 5,7 %
normalgewichtig (90 - 110 %)	32 = 36,3 %
übergewichtig (110 - 130 %)	22 = 25,0 %
fettsüchtig (> 130 %)	29 = 33,0 %
Dauer der Vorperiode	19,7 (3 - 39) Monate
Untersuchungsperiode	19 (4 - 36) Monate
Nachperiode	11,8 (4 - 20) Monate
Anzahl der BZ-Bestimmungen	
während der VP	9,3 (4 - 20)
während der UP	10,4 (3 - 36)
während der NP	6,8 (3 - 19)
Einstellungsgüte	
	VP UP
gut	2 = 2 % 5 = 6 %
befriedigend	8 = 9 % 10 = 11 %
ausreichend	19 = 22 % 18 = 20,5 %
schlecht	59 = 67 % 55 = 62,5 %

Gruppe I

Bei den 56 Patienten der Gruppe I (Tabelle 2 und Abbildung 7) handelt es sich um während der durchschnittlich 19,7 Monate dauernden Vorperiode mit Tolbutamid und in 70 % in Kombination mit Biguaniden behandelte Altersdiabetiker, deren Diabetes seit im Mittel 10,6 Jahren bekannt war und seit durchschnittlich 9,1 Jahren mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurde. Während der Vorperiode wurde ein Blutzuckermittelwert von 163 mg% nüchtern und eine durchschnittliche Harnzuckerausscheidung von 4,4 g/d ermittelt. In der anschließenden 19,2 Monate dauernden Untersuchungsperiode, während der die Einstellung mit Glibenclamid und in 70 % in Kombination mit Biguaniden erfolgte, ergab sich ein Blutzuckermittelwert von 154 mg% nüchtern und eine Harnzuckerausscheidung von 4 g/d. Der Abfall des Blutzuckermittelwertes von 9 mg% sowie der Glukosurie war statistisch nicht signifikant ($p < 0,1$ bzw. $p < 0,8$). Hinsichtlich des Gewichtsverhaltens zeigte sich eine Abnahme von durchschnittlich 1,7 kg.

Entsprechend der Einstellungsgüte in der Vorperiode wurden die Patienten in Untergruppen eingeteilt:

a) 4 Patienten (= 7,2 %)

waren in der Vorperiode befriedigend eingestellt; hierbei blieb die Einstellung in einem Fall gleich, in den 3 anderen Fällen war sie während der Untersuchungsperiode schlechter, davon einmal nach Gewichtszunahme ausreichend und zweimal trotz Gewichtsabnahme nach statistisch signifikantem Blutzuckeranstieg ($p < 0,02$ und $p < 0,005$) schlecht;

b) 13 Patienten (= 23,2 %)

waren in der Vorperiode ausreichend eingestellt; hierbei blieb die Einstellung in 5 Fällen gleich, in 5 weiteren Fällen konnte eine bessere Einstellung erzielt werden - bei 4 Patienten eine befriedigende (keine sta-

tistische Signifikanz), nur in 1 Fall kam es nach statistisch signifikantem Blutzuckerabfall ($p < 0,005$) zu einer guten Einstellung nach Gewichtsreduktion; in 3 Fällen war die Einstellung in der Untersuchungsperiode schlechter, davon in 1 Fall nach statistisch signifikantem Blutzuckeranstieg ($p < 0,025$) bei gleichzeitiger Gewichtsreduktion schlecht;

c) 39 Patienten (= 69,6 %)

waren während der Vorperiode schlecht eingestellt; bei 30 Patienten blieb die Einstellung in der Untersuchungsperiode schlecht; bei 5 Patienten konnte eine ausreichende Einstellung erzielt werden - ohne statistisch signifikante Blutzuckeränderungen, gleichzeitig hatten 4 Patienten an Gewicht abgenommen, in 1 Fall war das Gewicht konstant; in 3 weiteren Fällen kam es zu einer befriedigenden Einstellung, davon in 1 Fall nach statistisch signifikantem Blutzuckerabfall ($p < 0,005$) bei Gewichtszunahme, in 2 Fällen bei Gewichtsabnahme ohne statistisch signifikante Blutzuckeränderungen; in 1 Fall konnte nach statistisch signifikantem Blutzuckerabfall ($p < 0,001$) bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme eine gute Einstellung erreicht werden, die sich in der Nachperiode fortsetzte.

Insgesamt hatten von den 14 Patienten, bei denen in den Gruppen I a, b und c eine Stoffwechselerverbesserung erzielt werden konnte, 8 an Gewicht abgenommen.

Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, änderte sich das Gesamtergebnis lediglich so, daß von den 56 Patienten 4 in der Untersuchungsperiode besser eingestellt waren, was sich durch die oben angegebenen Patienten mit Stoffwechselverschlechterung erklärt. Ein günstigerer Einfluß des Glibenclamids als des Tolbutamids auf die Stoffwechsellaage läßt sich nicht erkennen.

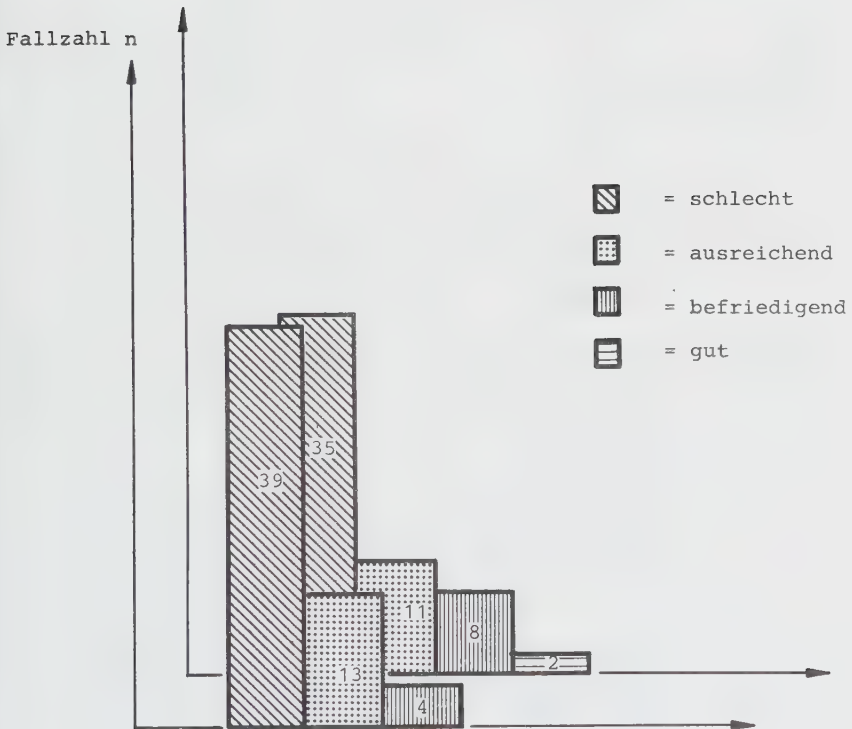


Abb. 7: Einstellungsgüte der TOLBUTAMID-Patienten vor und nach Umstellung auf Glibenclamid
3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d. VP

hintere Säule: Einstellung während d. UP

Tabelle 2: TOLBUTAMID-Patienten

Anzahl der Patienten:	56		
Geschlecht: männlich	24		
weiblich	32		
Alter:	68,3	±	8,8 Jahre
Diabetesdauer:	10,6	±	4,2 Jahre
Dauer der SuH-Therapie:	9,1	±	3,1 Jahre
Gewicht (n. Broca):			
untergewichtig (< 90 %)	3 =	5,4 %	
normalgewichtig (90 - 110 %)	22 =	39,3 %	
übergewichtig (110 - 130 %)	12 =	21,4 %	
fettsüchtig (> 130 %)	19 =	33,9	
Dauer der Vorperiode	19,7	±	8,8 Monate
Untersuchungsperiode	19,2	±	8,6 Monate
Nachperiode	12,2	±	5,3 Monate
Anzahl der BZ-Bestimmungen			
während der VP	9,5	±	2,8
während der UP	10,6	±	5,9
während der NP	6,3	±	3,1
Einstellungsgüte			
	VP	UP	
gut		2 =	3,6 %
befriedigend	4 =	7,2 %	8 = 14,3 %
ausreichend	13 =	23,2 %	11 = 19,6 %
schlecht	39 =	69,6 %	35 = 62,5 %
Blutzuckermittelwert (nüchtern)			
in der VP	163	±	22 mg% $p < 0,1$
in der UP	154	±	24 mg%
in der NP			

Tabelle 2: - Fortsetzung - TOLBUTAMID-Patienten

Harnzuckermittelwert

in der VP	4,4	±	6 g/d	p < 0,8
in der UP	4	±	6 g/d	
in der NP				

Gewicht

in der VP	74,9	±	12,9 kg
in der UP	73,2	±	12,6 kg
in der NP			

Therapie

in der VP			
TOLBUTAMID	1,5	(0,8 - 2,1)g	
+ Biguanide (in 70 %)	180	(50 - 350) mg	

Therapie

in der UP			
GLIBENCLAMID	11,2	(2,5 - 17,5)mg	
+ Biguanide (in 70 %)	180	(30 - 330) mg	

Gruppe II

Bei den 15 Patienten der Gruppe II (Tabelle 3 u. Abbildung 8) handelt es sich um während der Vorperiode mit Glycodiazin + Biguanide (in 53 %) eingestellte Altersdiabetiker, deren Diabetes seit durchschnittlich 10,1 Jahren bekannt war und seit im Mittel 8,2 Jahren mit Sulfonamidderivaten behandelt wurde. Während der durchschnittlich 21,3 Monate dauernden Vorperiode wurde von 12 Patienten ein Blutzuckermittelwert von 155mg% nüchtern und eine Harnzuckerausscheidung von 3,2 g/d ermittelt. Von 3 weiteren Patienten konnten die Blutzuckerwerte nicht in die Mittelwertberechnung miteinbezogen werden, da nur postprandiale Werte vorlagen, während die anderen Nüchternwerte darstellen. In der anschließenden 19,9 Monate dauernden Untersuchungsperiode erfolgte die Einstellung mit Glibenclamid und in 73 % in Kombination mit Biguaniden. Währenddessen wurde ein Blutzuckermittelwert von 160 mg% nüchtern und eine Harnzuckerausscheidung von 7,3 g/d ermittelt. Die Unterschiede der Mittelwerte sind statistisch nicht signifikant ($p < 0,25$).

Gegenüber der Vorperiode hatte sich das mittlere Körpergewicht um 2,2 kg vermindert.

Während der Untersuchungsperiode ergaben sich hinsichtlich der Einstellungsgüte im Vergleich zur Vorperiode folgende Veränderungen:

a) 2 Patienten (= 13 %)

waren während der Vorperiode gut eingestellt; hierbei kam es in 1 Fall trotz Gewichtsabnahme zu einem statistisch signifikanten Blutzuckeranstieg ($p < 0,025$), so daß eine ausreichende Einstellung resultierte; bei dem 2. Patienten blieb die Einstellung gut - auch in der Nachperiode;

b) 2 Patienten (= 13 %)

waren während der Vorperiode befriedigend eingestellt; während der Untersuchungsperiode kam es in einem Fall bei gleichbleibendem Körpergewicht zu einer guten Einstellung und bei dem zweiten Patienten war die Einstellung trotz Gewichtsabnahme nur ausreichend; in beiden Fällen zeigten die Blut- und Harnzuckerwerte keine statistisch signifikanten Veränderungen;

c) 3 Patienten (= 20 %)

waren in der Vorperiode ausreichend eingestellt; im Verlauf der Untersuchungsperiode blieb die Einstellung in einem Fall bei Gewichtskonstanz gleich; in 2 weiteren Fällen kam es zu einer schlechten Einstellung (bei Gewichtskonstanz bzw. -reduktion); dabei zeigten die Blut- und Harnzucker Veränderungen keine statistische Signifikanz;

d) 8 Patienten (= 54 %)

waren in der Vorperiode schlecht eingestellt; bei 5 Patienten blieb die Einstellung auch in der Untersuchungsperiode schlecht, bei 2 Patienten konnte eine ausreichende Einstellung bei Gewichtskonstanz in einem Fall und Gewichtsreduktion im anderen Fall erzielt werden; bei einem weiteren Patienten kam es nach Gewichtsabnahme zu einem statistisch signifikanten Blutzuckerabfall ($p < 0,025$) und zu einer befriedigenden Einstellung. Eindeutige auf die Glibenclamidtherapie beziehbare Veränderungen ließen sich also nicht feststellen.



Abb. 8: Einstellungsgüte der GLYCODIAZIN-Patienten vor und nach Umstellung auf Glibenclamid
3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d. VP

hintere Säule: Einstellung während d. UP

Tabelle 3: GLYCODIAZIN-Patienten

Anzahl der Patienten:		15	
Geschlecht:	männlich	5	
	weiblich	10	
Alter:		72,2	+ 4,2 Jahre
Diabetesdauer:		10,1	+ 4,1 Jahre
Dauer der SuH-Therapie		8,2	+ 2,8 Jahre
Gewicht (n. Broca)			
	untergewichtig (< 90 %)	1 =	6,6 %
	normalgewichtig (90 - 110 %)	3 =	20 %
	übergewichtig (110 - 130 %)	3 =	20 %
	fettsüchtig (> 130 %)	8 =	53,4 %
Dauer der	Vorperiode	21,3	+ 7,4 Monate
	Untersuchungsperiode	19,9	+ 9 Monate
	Nachperiode	10,4	+ 4,2 Monate
Anzahl der BZ-Bestimmungen			
	während der VP	8,7	+ 3
	während der UP	9,5	+ 4,7
	während der NP	5,8	+ 2,5
Einstellungsgüte			
	VP	UP	
	gut	2 = 13 %	2 = 13 %
	befriedigend	2 = 13 %	1 = 7 %
	ausreichend	3 = 20 %	5 = 33 %
	schlecht	8 = 54 %	7 = 47 %
Blutzuckermittelwert (nüchtern) (n = 12)			
	in der VP	155	+ 21 mg%
	in der UP	160	+ 33 mg% p < 0,7
	in der NP		

Tabelle 3: - Fortsetzung - GLYCODIAZIN-Patienten

Harnzuckermittelwert (n = 12)

in der VP	3,2	+	3,9 g/d
in der UP	7,3	+	12 g/d
in der NP			

p < 0,3

Gewicht

in der VP	73,2	+	7,3 kg
in der UP	71	+	8,6 kg
in der NP			

Therapie

in der VP			
GLYCODIAZIN	1,2		(0,8 - 1,7) g
+ Biguanide (in 53 %)	100		(50 - 250) mg

Therapie

in der UP			
GLIBENCLAMID	9,1		(3,5 - 15) mg
+ Biguanide (in 73 %)	100		(50 - 300) mg

Gruppe III

Bei den 10 Patienten der Gruppe III (Tabelle 4 und Abbildung 9) handelt es sich um während der Vorperiode mit Chlorpropamid und Biguaniden behandelte Altersdiabetiker, deren Diabetes seit durchschnittlich 12,3 Jahren bekannt war und seit im Mittel 10,5 Jahren mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurde. Während der durchschnittlich 14,5 Monate dauernden Vorperiode wurde ein Blutzuckermittelwert von 160 mg% nüchtern und eine mittlere Harnzuckerausscheidung von 6,7 g/d ermittelt. In der anschließenden im Mittel 18,4 Monate dauernden Untersuchungsperiode, während der die Einstellung mit Glibenclamid in Kombination mit Biguaniden erfolgte, ergab sich ein Blutzuckermittelwert von 179 mg% nüchtern sowie eine mittlere Harnzuckerausscheidung von 7,7 g/d; der Unterschied der Mittelwerte konnte statistisch nicht gesichert werden. Das mittlere Körpergewicht hatte sich währenddessen um 1,6 kg vermindert.

Hinsichtlich der Einstellungsgüte ergaben sich folgende Veränderungen:

- a) 1 Patient war während der Vorperiode befriedigend eingestellt; hierbei kam es zu einem statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Blutzuckeranstieg bei Gewichtskonstanz und zu einer schlechten Einstellung während der Untersuchungsperiode;
- b) 1 Patient war während der Vorperiode ausreichend eingestellt; im Verlauf der Untersuchungsperiode kam es zu einer leichten Gewichtszunahme sowie zu einem statistisch nicht signifikanten Blutzuckeranstieg und damit zu einer schlechten Einstellung;
- c) 8 Patienten waren während der Vorperiode schlecht eingestellt; hierbei blieb die Einstellung während der Untersuchungsperiode in 7 Fällen schlecht, nur in einem

Fall konnte nach deutlicher Gewichtsabnahme und statistisch nicht signifikantem Blutzuckerabfall eine ausreichende Einstellung erzielt werden.

Auch in dieser Gruppe läßt sich ein günstigerer Einfluß des Glibenclamids als des Chlorpropamids auf die Einstellungsgüte von Altersdiabetikern nicht erkennen.



Abb. 9: Einstellungsgüte der CHLORPROPAMID-Patienten vor und nach Umstellung auf Glibenclamid
3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d. VP

hintere Säule: Einstellung während d. UP

Tabelle 4: CHLORPROPAMID-Patienten

Anzahl der Patienten:		10	
Geschlecht: männlich		2	
weiblich		8	
Alter:		64,3	+ 9,2 Jahre
Diabetesdauer:		12,3	+ 4,1 Jahre
Dauer der SuH-Therapie:		10,5	+ 3,7 Jahre
Gewicht (n. Broca)			
untergewichtig	(< 90 %)	1 = 10	
normalgewichtig	(90 - 110 %)	7 = 70	
übergewichtig	(110 - 130 %)	2 = 20	
fettsüchtig	(> 130 %)	-	
Dauer der Vorperiode		14,5	+ 5,6 Monate
Untersuchungsperiode		18,4	+ 10,9 Monate
Nachperiode		14	+ 6,4 Monate
Anzahl der BZ-Bestimmungen			
während der VP		9,3	+ 3,3
während der UP		10,9	+ 5,8
während der NP		11,3	+ 6,8
Einstellungsgüte	VP	UP	
gut	-	-	
befriedigend	1 = 10 %	-	
ausreichend	1 = 10 %	1 = 10 %	
schlecht	8 = 80 %	9 = 90 %	
Blutzuckermittelwert (nüchtern)			
in der VP		160,3	+ 22 mg% p < 0,1
in der UP		179,2	+ 19 mg %
Harnzuckermittelwert			
in der VP		6,7	+ 9,6 g/d
in der UP		7,7	+ 8,7 g/d p < 0,9

Tabelle 4: - Fortsetzung - CHLORPROPAMID-Patienten

Gewicht	in der VP	63,9 $\pm$ 5,9 kg
	in der UP	62,3 $\pm$ 5,4 kg
	in der NP	
Therapie	in der VP	
	CHLORPROPAMID	500 (250 - 600) mg
	+ Biguanide (in 100 %)	200 (50 - 300) mg
Therapie	in der UP	
	GILBENCLAMID	15 (12,5 - 17) mg
	+ Biguanide (in 100 %)	200 (50 - 300) mg

Gruppe IV

Bei den 7 Patienten der Gruppe IV (Tabelle 5 und Abbildung 10) handelt es sich um während der Vorperiode mit Carbutamid und in 43 % in Kombination mit Biguaniden behandelte Altersdiabetiker mit durchschnittlichem Lebensalter von 70 Jahren und mittlerer Diabetesdauer von 13,1 Jahren sowie durchschnittlich 10,7-jähriger Dauer der Sulfonylharnstofftherapie. Während der im Mittel 26,2 Monate dauernden Vorperiode wurde ein Blutzuckermittelwert von 164 mg% nüchtern und eine Harnzuckerausscheidung von 4,9 g/d ermittelt. Im Verlauf der anschließenden im Mittel 20 Monate dauernden Untersuchungsperiode ergab sich unter der Glibenclamidtherapie (und in 43 % in Kombination mit Biguaniden) ein Blutzuckermittelwert von 155 mg% nüchtern und eine Harnzuckerausscheidung von 3,6 g/d. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,8$ und $p < 0,6$). Gleichzeitig hatte sich das mittlere Körpergewicht um 4 kg vermindert.

Hinsichtlich der Einstellungsgüte ergaben sich folgende Veränderungen:

- a) 1 Patient war während der Vorperiode befriedigend eingestellt; im Verlauf der Untersuchungsperiode kam es nach deutlicher Gewichtsabnahme und statistisch signifikantem ($p < 0,005$) Blutzuckerabfall zu einer guten Einstellung;
- b) 2 Patienten waren während der Vorperiode ausreichend eingestellt; in beiden Fällen kam es zur Gewichtsabnahme aber auch zu einem Anstieg der Blutzuckermittelwerte, der sich nicht statistisch sichern ließ; die Einstellung war während der Untersuchungsperiode in beiden Fällen schlecht;
- c) 4 Patienten waren während der Vorperiode schlecht ein-

gestellt; bei 2 Patienten blieb die schlechte Einstellung, in 2 weiteren Fällen konnte nach erheblicher Gewichtsabnahme eine bessere (ausreichende bzw. befriedigende) Einstellung erzielt werden; der Blutzuckerabfall war statistisch nicht signifikant.

Auch in dieser Gruppe ließen sich eindeutige auf den Effekt von Glibenclamid beziehbare Veränderungen nicht feststellen.



Abb. 10: Einstellungsgüte der CARBUTAMID-Patienten vor und nach Umstellung auf Glibenclamid
3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d. VP

hintere Säule: Einstellung während d. UP

Tabelle 5: CARBUTAMID-Patienten

Anzahl der Patienten:	7		
Geschlecht: männlich	4		
weiblich	3		
Alter:	70,3	±	7,1 Jahre
Diabetesdauer:	31,1	±	4,3 Jahre
Dauer der SuH-Therapie:	10,7	±	1,6 Jahre
Gewicht (n. Broca)			
untergewichtig (< 90 %)	-		
normalgewichtig (90 - 110 %)	2	=	28,6 %
übergewichtig (110 - 130 %)	3	=	42,8 %
fettsüchtig (> 130 %)	2	=	28,6 %
Dauer der Vorperiode	26,2	±	5,5 Monate
Untersuchungsperiode	19,9	±	11,8 Monate
Nachperiode			
Anzahl der BZ-Bestimmungen			
während der VP	9	±	2,7
während der UP	9,7	±	6,7
während der NP			
Einstellungsgüte			
gut	-		1 = 14,3 %
befriedigend	1	=	14,3 %
ausreichend	2	=	28,6 %
schlecht	4	=	57,1 %
Blutzuckermittelwert (nüchtern)			
in der VP	163,8	±	32 mg%
in der UP	155	±	53 mg%
in der NP			p < 0,8

Tabelle 5: - Fortsetzung - CARBUTAMID-Patienten

Harnzuckermittelwert				
	in der VP	4,9	±	4 g/d
	in der UP	3,6	±	4 g/d
	in der NP			
				$p < 0,6$
Gewicht	in der VP	71,9	±	9,2 kg
	in der UP	67,9	±	8,8 kg
	in der NP			
Therapie	in der VP			
	CARBUTAMID	1,1	(0,6 - 1,6)	g
	+ Biguanide (in 43 %)	100	(50 - 200)	mg
Therapie	in der UP			
	GLIBENCLAMID	10	(2,5 - 15)	mg
	+ Biguanide (in 43 %)	100	(50 - 200)	mg

Gruppe V

In der Gruppe V, deren Ergebnisse die Tabelle 6 und Abbildung 11 zeigen, sind 29 Patienten zusammengefaßt, die während einer Nachperiode auf den Sulfonylharnstoff (+ Biguanide) zurückgestellt werden konnten, den sie schon in der Vorperiode erhalten hatten. Während der im Mittel 18,3 Monate dauernden Vorperiode waren die Patienten mit den konventionellen Sulfonylharnstoffen Tolbutamid: 18, Glycodiazin: 4, Chlorpropamid: 4 und Carbutamid: 3 und in 76 % in Kombination mit Biguaniden eingestellt, währenddessen ein Blutzuckermittelwert von 160 mg% nüchtern und eine mittlere Harnzuckerausscheidung von 3,2 g/d ermittelt wurden. Daran schloß sich die Untersuchungsperiode von durchschnittlich 16 Monaten Dauer an, während der die Patienten mit Glibenclamid und in 69 % in Kombination mit Biguaniden behandelt wurden. Für diese Periode errechnete sich ein Blutzuckermittelwert von 153 mg% nüchtern und eine mittlere Harnzuckerausscheidung von 3,2 g/d; die Unterschiede der Mittelwerte sind statistisch nicht signifikant ($p < 0,4$ und $p > 0,9$). In der anschließenden Nachperiode von durchschnittlich 12 Monaten Dauer wurden die Patienten wieder auf den Sulfonylharnstoff zurückgestellt, den sie schon in der Vorperiode erhalten hatten, darüberhinaus wurden 79 % in Kombination mit Biguaniden behandelt; gegenüber der Untersuchungsperiode hatten drei Patienten mehr Biguanide erhalten wegen Verschlechterung der Stoffwechsellage. Der Blutzuckermittelwert stieg während dieser Periode um 20 mg% auf 174 mg% an bei Zunahme der Harnzuckerausscheidung auf 4 g/die. Der Anstieg der Mittelwerte ist mit $p < 0,05$ statistisch nicht signifikant. Hinsichtlich des Gewichtsverhaltens zeigte sich gegenüber der Vorperiode eine durchschnittliche Abnahme von 2,5 kg. Wir sahen folgende Veränderungen der Einstellungsgüte:

- a) 1 Patient war während der Vorperiode gut eingestellt; diese Einstellung konnte auch nach Umstellung auf Gli-

benclamid sowie auch nach Rückstellung auf konventionelle Sulfonylharnstoffe in der Nachperiode beibehalten werden;

- b) 4 Patienten waren in der Vorperiode befriedigend eingestellt; bei 2 Patienten verbesserte sich die Einstellung nach Umstellung auf Glibenclamid, doch nach Rückstellung konnten sie in der Nachperiode nur noch ausreichend eingestellt werden; das Körpergewicht war konstant; bei 2 weiteren Patienten verschlechterte sich die Einstellung während der Untersuchungsperiode und auch nach der Rückstellung waren sie nur noch ausreichend einstellbar bei Gewichtszunahme in einem Fall und Gewichtskonstanz im anderen Fall;
- c) 7 Patienten waren während der Vorperiode ausreichend eingestellt; in 3 Fällen blieb die Einstellung während der Untersuchungsperiode gleich, verschlechterte sich jedoch während der Nachperiode, dabei hatten 2 Patienten an Gewicht abgenommen, einer an Gewicht zugenommen; in 2 Fällen wurde die Einstellung während der Untersuchungsperiode vorübergehend besser nach Gewichtsabnahme, und in der Nachperiode sahen wir dann wieder eine relativ schlechtere Einstellung (ausreichend bzw. befriedigend); in 2 weiteren Fällen sahen wir nach Umstellung auf Glibenclamid eine schlechtere Einstellung, die in einem Fall bei Gewichtskonstanz in der Nachperiode schlecht blieb und im anderen Fall bei Gewichtsabnahme in der Nachperiode sich verbesserte und befriedigend war;
- d) 17 Patienten waren während der Vorperiode schlecht eingestellt; diese schlechte Einstellung war auch in der Untersuchungsperiode bei 14 Patienten zu sehen und auch in der Nachperiode war bei keinem der 14 Patienten eine Änderung der Einstellungsgüte zu beobachten; bei einem Patienten kam es nach deutlicher Gewichtsabnahme und

einem statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Blutzuckerabfall zu einer guten Einstellung, die sich in der Nachperiode weiter fortsetzte; 2 Patienten konnten während der Untersuchungsperiode nach Gewichtsreduktion ausreichend eingestellt werden, nach Rückstellung kam es jedoch während der Nachperiode wieder zu einer Verschlechterung der Einstellung.

Bei 8 der 29 Patienten konnten wir während der Nachperiode einen als statistisch signifikant gesicherten Blutzuckeranstieg gegenüber der Vorperiode nachweisen. Es handelt sich dabei ausschließlich um Patienten, die in der Vorperiode bereits schlecht eingestellt waren und bei denen eine Progredienz der Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage zu erkennen ist.

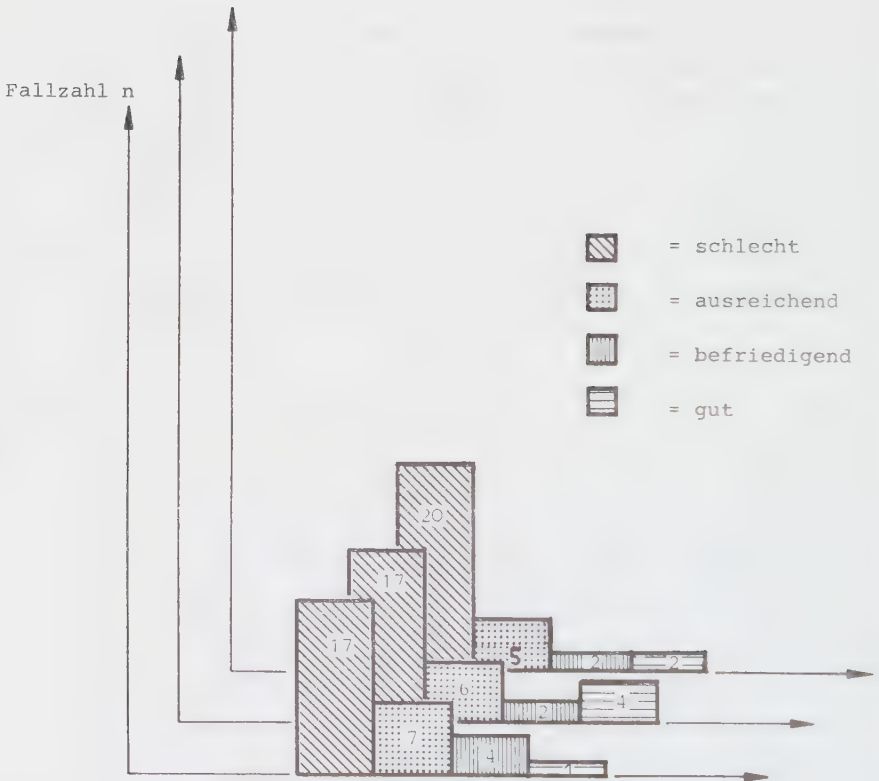


Abb. 11 Einstellungsgüte der Gruppe der rückgestellten Patienten vor und nach Umstellung auf Glibenclamid sowie nach Rückstellung auf konventionelle SuH
3-dimensionale Darstellung

vordere Säule: Einstellung während d. VP
mittlere Säule: Einstellung während d. UP
hintere Säule: Einstellung während d. NP

Tabelle 6: Gruppe der rückgestellten Patienten

Anzahl der Patienten:	29		
Geschlecht: männlich	11		
weiblich	18		
Alter:	67,9	± 7,3 Jahre	
Diabetesdauer:	11	± 4,7 Jahre	
Dauer der SuH-Therapie:	9,4	± 3,4 Jahre	
Gewicht (n. Broca)			
untergewichtig (< 90 %)	2 =	6,9 %	
normalgewichtig (90 - 110 %)	9 =	31 %	
übergewichtig (110 - 130 %)	8 =	27,6 %	
fettsüchtig (> 130 %)	10 =	34,5 %	
Dauer der Vorperiode	18,3	± 8,1 Monate	
Untersuchungsperiode	16	± 7,9 Monate	
der Nachperiode	12	± 5,1 Monate	
Anzahl der BZ-Bestimmungen			
während der VP	9,3	± 2,7	
während der UP	9,7	± 4,3	
während der NP	6,7	± 3,9	
Einstellungsgüte			
	VP	UP	NP
gut	1 = 3,5 %	4 = 13,8 %	2 = 6,9 %
befriedigend	4 = 13,8 %	2 = 6,9 %	2 = 6,9 %
ausreichend	7 = 24,1 %	6 = 20,7 %	5 = 17,2 %
schlecht	17 = 58,6 %	17 = 58,6 %	20 = 69 %
Blutzuckermittelwert (nüchtern)			
in der VP	159,8	± 26 mg%	
in der UP	153,4	± 26 mg%	p < 0,4
in der NP	174,2	± 41 mg%	p < 0,05

Tabelle 6: - Fortsetzung - Gruppe der rückgestellten Patienten

Harnzuckermittelwert

in der VP	3,2	±	7,9 g/d	p < 0,9
in der UP	3,2	±	4,2 g/d	p < 0,7
in der NP	4	±	8 g/d	

Gewicht

in der VP	72,7	±	12,6 kg
in der UP	71,1	±	11,9 kg
in der NP	70,1	±	11,9 kg

Therapie

in der VP			
SuH	1,25	(0,5 - 2) g	
+ Biguanide (in 76 %)	200	(50 - 350) mg	

Therapie

in der UP			
GLIBENCLAMID	11	(2,5 - 20) mg	
+ Biguanide (in 69 %)	200	(50 - 300) mg	

Therapie

in der NP			
SuH	1,5	(0,5 - 2) g	
+ Biguanide (in 79 %)	250	(50 - 400) mg	

Gruppe VI

In der Gruppe VI sind diejenigen Patienten zusammengefaßt, die sich unter konventioneller Sulfonylharnstofftherapie (teilweise in Kombination mit Biguaniden) während der Vorperiode als schlecht eingestellt erwiesen hatten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 und Abbildung 12 dargestellt. Für diese Gruppe wurde während der Vorperiode ein Blutzuckermittelwert von 175 mg% nüchtern und eine mittlere Harnzuckerausscheidung von 5,6 g/die ermittelt. Nach der Umstellung auf Glibenclamid und in 79 % Biguanide kam es zu einem geringen Abfall des Blutzuckermittelwertes von 9 mg% auf 165,4 mg% nüchtern bei unveränderter Harnzuckerausscheidung von 5,6 g/die. Der Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,1$ und $p > 0,9$).

Von den während der Vorperiode schlecht eingestellten 59 Patienten konnten in der Untersuchungsperiode

10	=	16,9 %	ausreichend
4	=	6,8 %	befriedigend
1	=	1,7 %	gut

eingestellt werden,

44 = 74,6 % blieben schlecht eingestellt.

Das mittlere Körpergewicht hatte sich während der Untersuchungsperiode um durchschnittlich 2 kg vermindert. In den Fällen, in denen wir eine bessere Einstellung erreichten, sahen wir in 10 Fällen eine Gewichtsabnahme, in 4 Fällen Gewichtskonstanz und in 1 Fall eine Gewichtszunahme. Wie aus Abbildung 4 und Tabelle 1 hervorgeht, vermehrt sich die Zahl der 44 verbleibenden schlecht eingestellten Patienten um weitere 11 Patienten, die unter Glibenclamid eine Stoffwechselverschlechterung erfuhren; 15 stoffwechselverbesserten Patienten stehen also 11 stoffwechselverschlechterten

Patienten entgegen, so daß insgesamt nur 4 Patienten weniger als schlecht geführt einzustufen sind.

Ein eindeutiger stoffwechselverbessernde Effekt des Glibenclamid gegenüber den konventionellen Sulfonylharnstoffen läßt sich also nicht nachweisen.

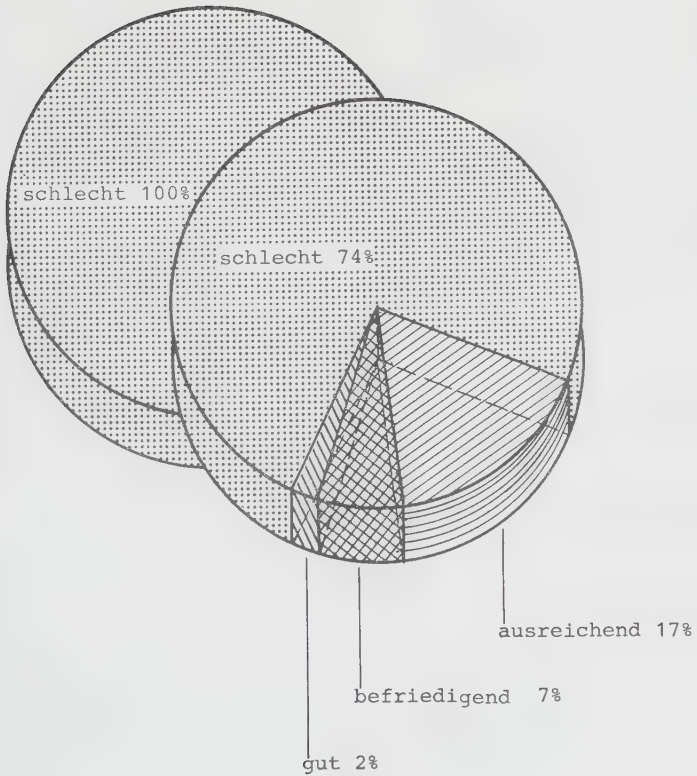


Abb. 12: Einstellungsgüte der mit konventionellen Sulphonylharnstoffen schlecht eingestellten Patienten (linker Zylinder) nach Umstellung auf Glibenclamid (rechter Zylinder) (n = 59)

Tabelle 7: Gruppe der schlecht eingestellten Patienten

Anzahl der Patienten:	59	
Geschlecht: männlich	22	
weiblich	37	
Alter:	67,6	$\pm$ 9 Jahre
Diabetesdauer:	11,3	$\pm$ 4,3 Jahre
Dauer der SuH-Therapie:	9,6	$\pm$ 3,2 Jahre
Gewicht (n. Broca)		
untergewichtig (< 90 %)	3 =	5 %
normalgewichtig (90 - 110 %)	21 =	36 %
übergewichtig (110 - 130 %)	12 =	20 %
fettsüchtig (> 130 %)	23 =	39 %
Dauer der Vorperiode	19,4	$\pm$ 8 Monate
der Untersuchungsperiode	19,9	$\pm$ 9 Monate
Anzahl der BZ-Bestimmungen		
während der VP	9,5	$\pm$ 3,3
während der UP	10,4	$\pm$ 5,6
Einstellungsgüte		
gut	1 =	1,7 %
befriedigend	4 =	6,8 %
ausreichend	10 =	16,9 %
schlecht 59 = 100 %	44 =	74,6 %
Blutzuckermittelwert (nüchtern)		
in der VP	174,9	$\pm$ 18 mg% $p < 0,1$
in der UP	165,7	$\pm$ 28 mg%
Harnzuckermittelwert		
in der VP	5,3	$\pm$ 7 g/d $p < 0,9$
in der UP	5,7	$\pm$ 7 g/d

Tabelle 7: - Fortsetzung - Gruppe der schlecht eingestellten Patienten

Gewicht	in der VP	73,8	±	10 kg
	in der UP	71,8	±	10 kg
Therapie	in der VP			
	SuH	1,4	(0,5 - 2)	g
	+ Biguanide (in 78 %)	200	(50 - 350)	mg
Therapie	in der UP			
	GLIBENCLAMID	12	(2,5 - 20)	mg
	+ Biguanide (in 79 %)	200	(50 - 400)	mg

6. DISKUSSION

Die Weiterentwicklung der oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp hat zu Substanzen geführt, die im Milligrammbereich wirksam sind und insofern also in Bezug auf die Dosis-Wirkungsrelation eine größere Potenz haben. Das gab Anlaß zu klinisch-experimentellen Untersuchungen mit der Fragestellung, ob dies als Hinweis für eine größere Wirkstärke (efficacy) gedeutet werden könne. Hierzu wird einerseits von der Ulmer Arbeitsgruppe RAPTIS/PFEIFFER (57, 130, 136 - 41) aufgrund von Insulinsekretionsstudien und Perfusionsexperimenten am isolierten Rattenpankreas berichtet, daß das Glibenclamid einen besonderen glukose-intensivierenden Effekt habe und unter der Glibenclamid-Therapie eine "Glukosefreundlichkeit" der B-Zelle zu beobachten sei und daß diese Faktoren als Erklärung für eine bessere klinische Wirksamkeit anzusehen seien. In neueren pharmakologischen und klinisch-experimentellen Untersuchungen von HAUPT et al. (65 - 71) werden ebenfalls die für "tolbutamidähnliche" Substanzen einerseits und für "glibenclamidähnliche" Substanzen andererseits charakteristischen Unterschiede in der Insulinsekretionsdynamik beschrieben, allerdings werden diese nur bei intravenöser Applikation beobachtet, während nach der für blutzuckersenkende Sulfonamide üblichen oralen Anwendung keinerlei dynamische Unterschiede bei der Blutzuckersenkung wie auch bei der Insulinsekretion erkennbar waren.

Als Indiz für die bessere klinische Wirksamkeit des Glibenclamid wurden die Berichte mehrerer Autoren gewertet, die ergeben hatten, daß die unter konventioneller Sulfonylharnstofftherapie mäßig bis schlecht eingestellten Altersdiabetiker mit Glibenclamid besser einstellbar seien (3, 4, 21, 22, 23, 44, 112, 141, 143, 150, 161) und daß Sekundärversager der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie mit Glibenclamid in bis zu 50 % der Fälle bis zu zwei Jahren erfolgreich weiterbehandelt werden konnten (22, 44, 83, 142, 150, 155, 161). Kritisch muß zu diesen Arbeiten angemerkt werden,

daß

1. keine oder ungenügende Angaben über die Dauer des Diabetes sowie über die Dauer der Vorbehandlung vorliegen (4, 31, 43, 44, 58, 78, 83, 87, 107, 112, 116, 165);
2. Angaben über Veränderungen des Körpergewichtes teils fehlen oder ungenügend sind (4, 14, 22, 23, 30, 31, 32, 33, 43, 44, 58, 78, 83, 87, 95, 107, 112, 116, 142, 145, 155, 161, 165);
3. die Aussagekraft der Ergebnisse durch statistische Mängel eingeschränkt ist (4, 22, 23, 104, 143, 161).

Hierzu fällt bei mehreren Studien auf, daß zu Beginn der Untersuchung die Mittelwerte für Blutzucker und Harnzucker einer größeren Zahl von Patienten ermittelt werden und daß im weiteren Verlauf der Studie die Zahl der Patienten stark abnimmt, so daß die Mittelwerte der zuletzt registrierten Patienten nicht mehr mit den eingangs ermittelten vergleichbar sind (4, 22, 23, 104, 143, 161).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß bei der Langzeittherapie mit Sulfonylharnstoffen in hohem Maße mit einer dauerhaft schlechten Diabeteseinstellung gerechnet werden muß, angesichts 67 % schlecht eingestellter Patienten im Gesamtkollektiv und daß Umstellungen von einem Sulfonylharnstofftyp auf einen anderen keine dauerhaften Behandlungserfolge erbringen, angesichts der nur unwesentlich niedrigeren Zahl von 62,5 % schlecht eingestellter Patienten während der Untersuchungsperiode. Ursächlich sind für eine solch hohe Zahl schlecht eingestellter Patienten mehrere Faktoren mitverantwortlich:

1. ist die Dauer des Diabetes bzw. die Dauer der bisherigen Sulfonylharnstofftherapie von durchschnittlich 9 Jahren zu berücksichtigen; ein von der Dauer des Diabetes abhängiges, im Verlauf von ca. 10 Jahren zunehmendes Spät-

versagen der Sulfonylharnstofftherapie wird von BALODIMOS et al. (13), HAUPT et al. (73) sowie von KORP und LENHARDT (90) berichtet, andere Langzeitbeobachtungen zeigen ein gehäuftes Sekundärversagen während der ersten drei Jahre der Sulfonylharnstofftherapie (BERNHARD (19), MEHNERT/REISNER (111), SCHÖFFLING et al. (160)); PENSE et al. (127) berichten über ein Maximum des Sekundärversagens im 6. Behandlungsjahr während 10-jähriger Verlaufsbeobachtung mit anschließend abnehmender Tendenz.

2. Spielt wohl die mangelnde Diätdisziplin eine große Rolle und zwar
 - a) aufgrund ungenügender diätetischer Schulung und Führung der Patienten,
 - b) infolge der Verwirrung der Patienten durch ein überreichliches und teilweise überflüssiges Angebot an diätetischen Lebens- und Genußmitteln,
 - c) dadurch bedingt, daß manchen Patienten z.B. in Altenwohnheimen die vorgeschriebene Diät nicht gewährt wird und
 - d) verführte der Hinweis auf die größere Wirkstärke des Glibenclamid leider viele diätetisch undisziplinierte Diabetiker dazu, noch größere Diätsünden zu begehen in der Hoffnung, daß das "stärkere" Mittel diese wieder kompensieren werde; möglicherweise erklärt sich dadurch, daß während der Untersuchungsperiode 11 Patienten neu in die Gruppe der schlecht eingestellten kamen;
3. sind auch uneinsichtige, die notwendige Umstellung auf Insulin ablehnende Patienten mit verständlicherweise schlechter Stoffwechsellage mit in das Kollektiv eingegangen.

Hinsichtlich der Ursachen des Sekundärversagens wird in hohem Maße als hauptsächlich exogener Faktor die Nichteinhaltung der vorgeschriebenen Diät verantwortlich gemacht; HAUPT et al. (73) fanden eine während 10-jähriger Verlaufsbeobachtung kontinuierlich zunehmende Sekundärversagerquote, die mit 5 - 10 % jährlicher Versagerquote alle blutzuckersenkenden Sulfonamide in etwa gleichem Umfang betrifft und hauptsächlich auf eine progrediente Verminderung der Insulinssekretionskapazität zurückzuführen ist, wobei als Hauptfaktor das Übergewicht zu einer permanenten Überforderung der B-Zellen führt; PENSE et al. (127) sahen während 10-jähriger Verlaufsbeobachtung von Altersdiabetikern eine jährliche Versagerquote von 6,6 %, so daß nach 10 Jahren Sulfonylharnstofftherapie schließlich noch 34 % der Patienten erfolgreich einstellbar waren. Als entscheidenden exogenen Faktor nennen die Autoren die Nichteinhaltung der vorgeschriebenen Diät bei 32 % als wichtigste Teilursache des Spätversagens, daneben werden endogenes Versagen (Verminderung der beta-zellulären Funktion) und pharmakologisches Versagen (Resistenz gegenüber SuH) als weitere Teilursache diskutiert.

Die Erfahrung mehrerer Untersucherguppen, daß in Abhängigkeit von der Dauer der oralen antidiabetischen Behandlung mit Sulfonylharnstoffen die Sekundärversagerquote kontinuierlich zunimmt (13, 73, 90), hat zu der Annahme geführt, daß die partielle B-Zellinsuffizienz des Altersdiabetes in eine komplette übergehe (19, 65, 90, 160).

Die in unserem Gesamtkollektiv ermittelte Zahl schlecht eingestellter Patienten von 67 % nach durchschnittlich 9-jähriger Sulfonylharnstofftherapie stimmt mit diesen Beobachtungen überein. Eine Abhängigkeit der Einstellungsgüte von der Dauer des Diabetes hat sich in unserem Krankengut folgendermaßen dargestellt: in der Gruppe der Patienten mit 5 - < 10 Jahre bestehendem Diabetes sowie in der Gruppe mit 10 - < 15 Jahre bekanntem Diabetes beträgt die Zahl der schlecht eingestellten Patienten 62 - 67 %; hingegen steigt der Anteil der schlecht eingestellten Patienten in der Gruppe mit 15- und mehrjähriger

Diabetesdauer auf 70 - 75 % an.

Die klinischen Mitteilungen, die eine bessere Einstellbarkeit von Altersdiabetikern mit Glibenclamid ergeben hatten (3, 4, 14, 22, 23, 30, 31, 32, 33, 43, 44, 58, 83, 112, 142, 143, 150, 153, 155, 169, 170, 171, 178) ließen sich jetzt nicht bestätigen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von SCHMITT, HÖHLER, DAWEKE und JAHNKE (152), die 1969 bei 30 Altersdiabetikern mit Sulfonylharnstoffversagen nach durchschnittlich 5-jähriger Diabetesdauer bei diätetisch optimaler Behandlung unter klinischen Bedingungen nach Umstellung auf Glibenclamid in keinem Fall eine bessere Stoffwechseleinstellung beobachten konnten, bei der Ersteinstellung von 13 Altersdiabetikern und der Umstellung von 29 mit Sulfonylharnstoffen zufriedenstellend vorbehandelten Altersdiabetikern keinen Unterschied des Glibenclamids gegenüber tolbutamidähnlichen Sulfonylharnstoffen feststellen konnten, ließen sich jetzt auch bei ambulanter Therapie für Glibenclamid keine anderen Effekte als für andere Sulfonylharnstoffe erkennen. Es konnte weder die Zahl der auf orale Therapie ansprechenden Patienten vergrößert werden noch eine bessere Einstellung erreicht werden. Von 88 Patienten ließ sich insgesamt nur bei 4 in der Versuchsperiode eine statistisch nicht signifikante Stoffwechselverbesserung nachweisen, Stoffwechselverschlechterungen und Stoffwechselverbesserungen ließen das Gesamtergebnis relativ unverändert, wobei sich in den Gruppen für Tolbutamid, Glykodiadin, Chlorpropamid und Carbutamid keine Unterschiede erkennen ließen. Die Rückstellungsversuche bei 29 Patienten ergaben ebenfalls kein statistisch faßbares Ergebnis einer Glibenclamidtherapie im Vergleich mit anderen Sulfonylharnstoffen.

Die im Hinblick auf die besondere Fragestellung der besseren Einstellbarkeit von Altersdiabetikern mit Glibenclamid durchgeführte Zusammenfassung derjenigen Patienten in einer Gruppe,

die unter konventioneller Sulfonylharnstofftherapie schlecht eingestellt waren, ergab zwar in 26 % eine bessere Einstellung während der Glibenclamidperiode und zwar in 17 % eine ausreichende, in 7 % eine befriedigende und in 2 % eine gute Einstellung. Die Bedeutung des Faktors "Diät" zeigte sich auch hier in der durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 2 kg. Die zusätzliche Biguanidtherapie war währenddessen nur unwesentlich verändert worden. Doch vergrößerte sich die Zahl der schlecht eingestellten Patienten gleichzeitig durch Stoffwechselverschlechterung bisher ausreichend oder besser eingestellter Patienten wieder, so daß insgesamt nur 4 Patienten (4,5 %) besser eingestellt waren.

BEYER und SCHÖFFLING sowie RETIENE et al. (22, 23, 143, 155, 161) hatten berichtet, daß fast die Hälfte der Sekundärversager der herkömmlichen Sulfonylharnstofftherapie nach Umstellung auf Glibenclamid bis zu 2 Jahre erfolgreich weiterbehandelt werden konnten; dabei waren jedoch den Veränderungen des Körpergewichtes keine Beachtung geschenkt worden.

Sehr eindrucksvoll konnte anhand einer Nachuntersuchung und Neuauswertung dieser Krankheitsverläufe von HAUPT et al. 1977 (73) gezeigt werden, daß die Ursache für die Verbesserung der Stoffwechsellage in einer besseren Diätdisziplin gesehen werden muß, denn bei Berücksichtigung der Veränderungen des Körpergewichtes zeigte sich, daß bei Übergewichtigen Diabetikern, bei denen das Körpergewicht nahezu konstant blieb, auch das Sekundärversagen weiter fortbestand, während in den Fällen, in denen eine Gewichtsreduktion erreicht werden konnte, in der Folge eine kontinuierliche Verbesserung der Stoffwechsellage erkennbar war.

In weiteren Studien, die eine bessere Einstellbarkeit von Sekundärversagern der konventionellen Sulfonylharnstofftherapie mit Glibenclamid gezeigt haben, fehlen jedoch die wesentlichen Angaben über die Veränderungen des Körpergewichtes (44, 83, 142, 150, 169).

Unsere Ergebnisse korrespondieren eher mit denen von RULL et al. (145), die fanden, daß bei einer Gruppe von 19 Diabetikern, die nach Primär- oder Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie auf Insulin umgestellt waren, die Blut- und Harnzuckermittelwerte keinen Abfall nach Umstellung auf Glibenclamid erkennen ließen; vielmehr kam es zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Stoffwechsellaage.

Offenbar spielen in den 26 % der Fälle, in denen bei schlechter Stoffwechsellaage eine bessere Einstellung erreicht werden konnte, andere Faktoren eine Rolle: eine größere Kooperationsbereitschaft der Patienten mit dem behandelnden Arzt bei dem Gedanken an die "drohende Insulinspritze", da den permanent schlecht eingestellten Patienten vor der Umstellung auf Glibenclamid "angedroht" wird, daß sie insulinpflichtig würden, doch man wolle es noch einmal mit einem "stärkeren" Medikament versuchen (dem Patienten wird schon aufgrund der geringeren Tablettengröße klar, daß dies "stärker" sein müsse bzw. er hat es den Presseverlautbarungen entnommen). Darüberhinaus werden die Patienten nochmals zur Reduktion des Körpergewichtes ermahnt und der Gedanke an die zukünftig täglich notwendig werdende Insulinspritze mag mit zur Motivation einer strikten Diäteinhaltung beitragen.

Die Erfahrungen aus der Diabetikerambulanz lehren uns, daß wir als Diabetiker betreuende Ärzte unsere Bemühungen um die Diätbehandlung intensivieren müssen. Nachdem sich in der vorliegenden Studie einer ambulanten Behandlung mit oralen Antidiabetika das Ergebnis exakter klinischer Studien aus dem Jahre 1969 (152) bestätigt hat, daß nämlich die im Milligrammbereich wirksameren Antidiabetika keine entscheidene Änderung der Einstellungsgüte bewirken können und sich aus den Beobachtungen zum Spätversagen der Sulfonylharnstofftherapie ergeben hat, daß in hohem Maße ein Diätversagen dafür mitverantwortlich gemacht werden muß, bleibt alleinig eine Intensivierung der Beratung und Schulung der Patienten hinsichtlich der Diäteinhaltung, um die

Diskrepanzen zwischen unseren Zielvorstellungen in Bezug auf die Einstellungsgüte (85) und der erreichten Wirklichkeit - nämlich 62 - 67 % schlecht eingestellter Patienten in unserem Gesamtkollektiv - zu vermindern. Das gilt um so mehr, da wir als Diabetiker betreuende Ärzte die Zusammenhänge zwischen Diätdisziplin und Einstellungsgüte des Diabetes einerseits und den Spätkomplikationen andererseits kennen und mitverantworten müssen. Es muß folglich unser Anliegen sein:

1. das Wissen der Patienten über die Diät und dadurch die Diätdisziplin durch intensivere persönliche Beratung sowie durch Schulungskurse, die von staatlich geprüften Diätassistentinnen durchgeführt werden sollten, zu vermehren bzw. zu verbessern (s. auch DAWEKE 45, 47, 48), OTTO (122, 123), SAUER/NASSAUER (148).;
2. den Patienten die Selbstverantwortung während lebenslanger Selbstbehandlung zu verdeutlichen in der Hoffnung, die Disziplin zu verbessern, indem die häusliche Selbstkontrolle durch zu registrierende Harnzuckerkontrollen häufiger als bisher üblich praktiziert werden sollte. Das immer wieder zu beobachtende Phänomen, dem Arzt anlässlich der 4 - 6-wöchentlichen Stoffwechselkontrolle "eine Freude machen zu wollen" (45), welches letztendlich eine Selbsttäuschung darstellt, konnte dadurch auf ein Mindestmaß reduziert werden;
3. schließlich sollten wir die Diätbehandlung als eine der drei Hauptsäulen besser fundamentieren, indem wir der Sorge um die Gewährleistung der diätetischen Versorgung z.B. in Altersheimen, Kantinen und im gastronomischen Gewerbe bei dafür verantwortlichen Institutionen intensiver zum Ausdruck bringen;
4. darüberhinaus sollten wir uns selbst vor dem leider immer wieder zu beobachtenden, leicht-

fertigen, zu frühzeitigen Einsatz der oralen Antidiabetika hüten.

Weiterhin wollen wir hier eine Überlegung des Schweizer Diabetologen CONSTAM (40) anschließen, der die Gefahr der Tablettenbehandlung in dem Verfehlen des richtigen Moments für den Einsatz der Insulintherapie sieht, die dann begonnen werden solle, solange die Reserven an körpereigenem Insulin noch genügen, um den jeweils postalimentären Mehrbedarf zu decken, sobald durch das exogene Insulin der Basisbedarf gedeckt ist. CONSTAM sieht in der Erhaltung dieser Reserven des endogenen Insulins eine der Aufgaben der Diabetestherapie.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 88 Altersdiabetikern, deren Diabetes im Mittel 10,7 Jahre bestand und die im Mittel 8,9 Jahre mit oralen Antidiabetika behandelt worden waren, wurde in zwei Diabetes-Ambulanzen großer Kliniken nach einer Vorperiode von im Mittel 19,7 Monaten Therapie mit den Sulfonylharnstoffen Tolbutamid (n = 56), Glykodiazin (n = 15), Chlorpropamid (n = 10) und Carbutamid (n = 7) teilweise in Kombination mit Biguaniden (Buformin und Phenformin) eine therapeutisch im Mittel 19 Monate währende Umstellung auf Glibenclamid ohne Änderung der Biguanidtherapie vorgenommen. Bei 29 Patienten konnte eine Nachperiode von im Mittel 11,8 Monaten mit Rückstellung auf die Ersttherapie durchgeführt werden. Es wurden die Glukoseausscheidung / 24 h und die Nüchtern-Serumglukosekonzentration im Abstand von 4 - 6 Wochen bestimmt.

Es zeigte sich, daß 67 % der Patienten nach unseren Einstellungskriterien als schlecht eingestellt eingestuft werden mußten. Umstellung auf Glibenclamid führt insgesamt zu keiner entscheidenden Besserung der Einstellungsqualität. Verschlechterungen und Verbesserungen der Stoffwechsellage nach Glibenclamidtherapie ließen das Gesamtergebnis relativ unverändert, wobei sich in den Gruppen für Tolbutamid, Glykodiazin, Chlorpropamid und Carbutamid keine signifikanten Unterschiede erkennen ließen. Bei 26 % schlecht eingestellter Altersdiabetiker ließ sich jedoch eine Stoffwechselverbesserung erreichen, die auf genaueres Einhalten der diätetischen Vorschriften und Gewichtsabnahme zu beziehen war. Die Rückstellungsversuche zeigten eine weitere Zunahme der Zahl der schlecht eingestellten Patienten.

Mit Glibenclamid ist demnach auch bei ambulanter Therapie von Altersdiabetikern entgegen zahlreichen Mitteilungen der Literatur keine bessere Stoffwechseleinstellung zu erreichen als mit tolbutamidähnlichen Sulfonylharnstoffen. Angesichts der hohen Prozentsätze schlecht eingestellter Altersdiabeti-

ker muß die Kooperation und Diätbehandlung durch intensivere Beratung und Schulung, Selbstkontrollen und bessere diätetische Versorgung hilfsbedürftiger älterer Patienten verbessert werden. Generell muß eine früher einzusetzende Insulintherapie erörtert werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ACHELIS, J. D., K. HARDEBECK:
Über eine neue blutzuckersenkende Substanz
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1452
- 2 AGUILAR-PARADA, E., A. M. EISENTRAUT, R. H. UNGER:
Effect of HB 419 (Glibenclamide) induced hypoglycemia
on pancreatic glucagon secretion
Horm. Metabol. Res. 1 (1969) 48
- 3 AJELLO, C. R., R. E. ADRIAN, N. J. APARICIO,
D. TURNER, E. A. TURNER, L. SCHWARZSTEIN:
Evaluation of Long-Term Treatment of Maturity-Onset
Diabetes with Glibenclamide (HB 419)
Acta Diabet. Lat. 8 (1971) 899
- 4 ANDERSON, J., R. COULSON, B. D. M. GRASSICK,
B. S. MORRIS, W. D. THOMAS, R. W. S. TOMLINSON,
F. WOODGRAFFE:
Clinical and Metabolic Study in Diabetic Patients
Treated with Glibenclamide
Brit. Med. J. 2 (1970) 568
- 5 AUMÜLLER, W., A. BÄNDER, R. HEERDT, K. MUTH, W. PFAFF,
F. H. SCHMIDT, H. WEBER, R. WEYER:
Ein neues hochwirksames orales Antidiabetikum
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16 (1966) 1640
- 6 AUMÜLLER, W., E. FAULAND, A. HAGEDORN, R. HEERDT,
M. HÜBNER, K. MUTH, H. WEBER, R. WEYER, A. BÄNDER,
W. PFAFF, F. H. SCHMIDT, H. STORK:
Acylaminoalkyl-benzolsulfonylsemicarbazide als
blutzuckersenkende Substanzen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1350
- 7 BÄBLER, M.:
Perorale Antidiabetika
Praxis 61 (1972) 242
- 8 BÄNDER, A.:
Zum Wirkungsmechanismus blutzuckersenkender Sulfonyl-
harnstoffe D 860 und BZ 55
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 996
- 9 BÄNDER, A.:
Zur Pharmakologie und Toxikologie der
blutzuckersenkenden Sulfonamide
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 24,
Oral wirksame Antidiabetika, hrsg. von H. MASKE
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1971

- 10 BÄNDER, A., W. CREUTZFELDT, Th. DORFMÜLLER, H. EHRHART, R. MARX, H. MASKE, W. MEIER, G. MOHNIKE, E. F. PFEIFFER, St. SCHLAGINWEIT, K. SCHÖFFLING, J. SCHOLZ, J. SEIDLER, H. STEIGERWALD, W. STICH, G. STÖTTER, H. ULRICH:
Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N-butyl-harnstoff (D 860).
Klinische und experimentelle Untersuchungen
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 823, 887
- 11 BÄNDER, A., W. PFAFF, F. H. SCHMIDT, H. STORK, H. G. SCHRÖDER:
Zur Pharmakologie von HB 419, einem neuen, stark wirk-samen oralen Antidiabetikum
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1363
- 12 BÄNDER, A., W. PFAFF, G. SCHESMER:
Lichtoptisch-morphologische Untersuchungen an der B-Zelle der Langerhans'schen Insel nach Verabreichung von HB 419
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1448
- 13 BALODIMOS, M. C., R. A. CAMERINI-DAVALOS, A. MARBLE:
Nine years experience with tolbutamide in the treatment of diabetes
Metabolism 15 (1966) 957
- 14 BANDISODE, M. S., B. R. BOSHELL:
Clinical Experience with Glibenclamide in Long-Term Treatment of Diabetes mellitus
Current Therapeutic Research 19 (1976) 237
- 15 BAUER, G., W. KLOPPE:
Ein Beitrag zur Ersteinstellung diätetisch erfolglos vorbehandelter Diabetiker auf Euglukon
Dtsch. Med. J. 20 (1969) 584
- 16 BAUER, G., W. KLOPPE, P. U. SCHUBERT:
Wirkung und Verträglichkeit von HB 419 bei ambulant behandelten Antidiabetikern
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1434
- 17 BERGER, W.:
88 schwere Hypoglykämiezwischenfälle unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen
Schweiz. Med. Wschr. 28 (1971) 1013
- 18 BERGER, W., P. SPRING:
Beeinflussung der blutzuckersenkenden Wirkung oraler Antidiabetika
Internist 11 (1970) 436
- 19 BERNHARD, H.:
Long-term observations on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide
Diabetes 14 (1965) 59

- 20 BERTRAM, F., E. BENDFELDT, H. OTTO:
Über ein wirksames perorales Antidiabetikum (BZ 55)
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1455
- 21 BEYER, J., K. RETIENE, K. SCHÖFFLING:
Moderne Gesichtspunkte in der Diagnostik
und Behandlung des Diabetes mellitus
Hess. Ärzteblatt 31 (1970) 31
- 22 BEYER, J., K. SCHÖFFLING:
Clinical experience with glibenclamide in 300 diabetics
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 78
- 23 BEYER, J., W. EWALD, W. KUNKEL, E. WOLF, K. SCHÖFFLING:
Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung
mit Glibenclamid und Phenformin
Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 729
- 24 BEYER, J., U. CORDES, H. KRALL, G. SELL, K. SCHÖFFLING:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
I. Untersuchungen über die Wirkung von Tolbutamid und
Glibenclamid auf Blutzucker, nicht veresterte Fett-
säuren, Glycerin, Lactat und Pyruvat beim pankreatekto-
mierten, chronisch mit Insulin behandelten Hund
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2167
- 25 BEYER, J., U. CORDES, G. SELL, H. KRALL, K. SCHÖFFLING:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
II. Vergleich äquimolarer Konzentrationen von Tolbutamid,
Glibonurid, Hydromethyltolbutamid, Carboxytolbutamid und
Carboxyglycyclamid hinsichtlich ihrer zusätzlichen voll-
ständig pankreatektomierten, chronisch mit Insulin be-
handelten Hunden
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2172
- 26 BEYER, J., U. CORDES, G. SELL, K. SCHÖFFLING:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
III. Untersuchungen über die zusätzliche blutzucker-
senkende und antilipolytische Wirkung von Tolbutamid,
Glibonurid und Glibenclamid bei vollständig pankreatek-
tomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hunden im
akuten Versuch und nach Vorbehandlung mit Sulfonylharn-
stoffen bei Verwendung niedriger Sulfonylharnstoffdosen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2176
- 27 BEYER, J., W. GATHER, K. SCHÖFFLING:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
IV. Steigerung der Insulinwirkung durch Tolbutamid,
Glibonurid und Glibenclamid in vitro
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2179

- 28 BEYER, J., E. HAUPT, U. CORDES, J. KUTSCHERA,
K. SCHÖFFLING:
Different amounts of insulin secretion following an
equal total decrease of blood glucose as an indication
of possible extrapancreatic activities of different
sulfonylurea drugs
Horm. Metabol. Res. 5 (1973) 9
- 29 BEYER, J., E. HAUPT, U. CORDES, G. SELL, K. SCHÖFFLING:
Pharmakologische Gesichtspunkte bei vergleichenden Un-
tersuchungen mit verschiedenen blutzuckersenkenden
Sulfonylharnstoffen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23 (1973) 1668
- 30 BHATIA, S. K., D. R. HADDEN, D. A. D. MONTGOMERY,
J. A. WEAVER:
Glibenclamide Therapy in Diabetes Mellitus
Brit. Med. J. 2 (1970) 570
- 31 BÖHM, W.:
Euglucon 5 in der ambulanten Praxis
Zschr. f. Allg. Med. 49 (1973) 751
- 32 BREARLEY, B. F., R. A. FAWCITT, J. HIRST:
Experience with Glibenclamide in three diabetic clinics
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 60
- 33 BURNS, H. F.:
Clinical experience with Glybenclamide,
a new hypoglycemic agent
Med. J. Aust. 2 (1969) 436
- 34 CAHILL, G. F. jr.:
Physiology of insulin in man
Diabetes 20 (1971) 785
- 35 CAMARINI-DAVALOS, R., A. MARBLE:
Incidence and causes of secondary failure in
treatment with tolbutamide
J. Amer. Med. Ass. 181 (1962) 1
- 36 CHANDALIA, H. B., S. L. HOLLOGAUGH, L. F. PENNINGTON,
B. R. BOSHELL:
Use of Glibenclamide in Maturity Onset Diabetes
- Effect of the Drug on Serum Insulin Levels
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 73
- 37 CHRIST, O. E., W. HEPTNER, W. RUPP:
Investigations on absorption, excretion and metabolism
in man after administration of 14-C-labelled HB 419
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 51
- 38 COMMITTEE ON THE USE OF THERAPEUTICS AGENTS:
Clinical Evaluation of Drugs for the Treatment of Diabetes
Diabetes 13 (1964) 429

- 39 CONSTAM, G.:
Is the Use of Sulfonylurea Derivates in the
Treatment of Diabetes Mellitus dangerous?
Diabetologia 7 (1971) 237
- 40 CONSTAM, G.:
Der Diabetiker in der Praxis
Dtsch. Med. J. 23 (1972) 624
- 41 CORNFIELD, J.:
The university group diabetes program
A further statistical analysis of the mortality findings
J. Amer. Med. Ass. 217 (1971) 1676
- 42 CREUTZFELDT, W., K. BÖTTCHER:
Die Wirkung des D 860 auf den Alloxandibetes
des Kaninchens
Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 896
- 43 DAVIDSON, M., A. LEWIS, R. DE MOWBRAY:
Clinical experience with Glibenclamide in 129
unselected Diabetic Patients
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 70
- 44 DAVIDSON, M., A. LEWIS, R. DE MOWBRAY, B. J. BOUCHER,
N. W. OAKLEY, J. D. N. NABARRO, J. GINSBURG,
J. BEACONSFIELD:
Metabolic and Clinical Effects of Glibenclamide
Lancet 1 (1970) 57
- 45 DAWEKE, H.:
Selbstkontrolle des Diabetes
In Lebenstüchtig trotz Diabetes
hrsg. Dtsch. Diab. Bund Wuppertal, 1979
- 46 DAWEKE, H.:
Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität im Blut des
Menschen unter normalen und pathologischen Bedingungen
Habilitationsschrift, Düsseldorf, August 1964
- 47 DAWEKE, H.:
Zur Praxis der oralen Antidiabetika
Diabetes Journal 10 (1975) 351
- 48 DAWEKE, H., J. HAASE, K. IRMSCHER:
Diätkatalog
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York, 1976
- 49 DOAR, J., M. THOMPSON, C. WILDE, P. SEWELL:
Diet and oral Antidiabetic Drugs and Plasma Sugar and
Insulin Levels in Patients with Maturity-Onset Diabetes
Brit. Med. J. 1 (1976) 498

- 50 DRURY, M. I., F. J. TIMONEY:
Oral hypoglycemic agents and
cardiovascular deaths in diabetes
Acta Diabet. Lat. 9 (1972) 645
- 51 EHRHART, G.:
Über neue peroral wirksame blutzuckersenkende
Substanzen
Naturwissenschaften 43 (1956) 93
- 52 ENGELBART, K., H. BÄHR, H. KIEF:
Ultrastruktur der B-Zellen des Rattenpankreas nach
ein- und mehrmaliger Gabe von HB 419
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1456
- 53 FELDMANN, J. M., H. E. LEBOWITZ:
Endocrine and metabolic effects of glibenclamide.
Evidence for an extrapancreatic mechanism of action
Diabetes 20 (1971) 745
- 54 FITZGERALD, M. G., J. M. MALINS:
Comparison of short-term effects of glibenclamide
and chlorpropamide in newly diagnosed diabetics
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 57
- 55 FRANK, E., M. NOTHMANN, A. WAGNER:
Über synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger
Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus
Klin. Wschr. 5 (1926) 2100
- 56 FRANKE, H., J. FUCHS:
Ein neues antidiabetisches Prinzip
Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 1449
- 57 FUSSGÄNGER, R. D., R. GOBERNA, M. HINZ, P. JAROS,
C. KARSTEN, E. F. PFEIFFER, S. RAPTIS:
Comparative studies on the dynamics of insulin secre-
tion following HB 419 and tolbutamide of the perfused
isolated rat pancreas and the perfused isolated pieces
and islets of the rat pancreas
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 34
- 58 GALBRAITH, H. J. B.:
Clinical experience with glibenclamide
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 95
- 59 GEPTS, W.:
Etude histologique de L'effet des sulfamides hypo-
glycémiantes sur les îlots de Langerhans du rat
Ann. Endocr. (Paris) 18 (1957) 204
- 60 Glibenclamide: A Review
Drugs 1 (1971) 116

- 61 GOLDNER, M. G., G. L. KNATTERUD, T. E. PROUT:
Effects of hypoglycemic agents on vascular complications with adult-onset diabetes.
III. Clinical implications of UGDP results
J. Amer. Med. Ass. 218 (1971) 1400
- 62 GUTSCHE, H., W. HÖPKER, G. BOENICKE:
Ursachen und Verhütung von Hypoglykämien unter Glibenclamid
Med. Welt 20 (1969) 1876
- 63 HADDEN, D. R., S. K. BHATIA, A. RIGAS, J. A. WEAVER, D. A. D. MONTGOMERY:
Circadian variation of Glucose, Insulin and free fatty acids during the longterm use of oral hypoglycemic agents in diabetes mellitus with special reference to HB 419
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 77
- 64 HAMBLIN, J., G. ISMAY, M. GOOD, C. WYNNE-WILLIAMS, G. BAUM, I. WILSON:
A comparative study of glibenclamide and chlorpropamide
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 92
- 65 HAUPT, E.:
Blutzuckersenkende Sulfonamide
Verlag Chemie, Weinheim - New York, 1977
- 66 HAUPT, E., J. BEYER, W. KÖBERICH, U. CORDES, C. ROSAK, K. SCHÖFFLING:
Therapeutic Results with Sulfonylurea Derivates in Diabetic Subjects following repeated administration
In: Recent Hypoglycemic Sulfonylureas
Huber Verlag, Bern, 1971
- 67 HAUPT, E., W. KÖBERICH, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Pharmacodynamic aspects of tolbutamide, glibenclamide, glibonuride and glisoxepide.
I. Dose response relations and repeated administration in diabetic subjects
Diabetologia 7 (1971) 449
- 68 HAUPT, E., W. KÖBERICH, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Pharmacodynamic aspects of tolbutamide, glibenclamide, glibonuride and glisoxepide.
II. Repeated administration in combination with glucose
Diabetologia 7 (1971) 455
- 69 HAUPT, E., W. KÖBERICH, C. ROSAK, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Zur Insulinfreisetzung durch blutzuckersenkende Sulfonamide und Glukose bei Erwachsenen-Diabetikern
Arzneim.-Forsch (Drug Res.) 22 (1972) 2198

- 70 HAUPT, E., U. CORDES, R. PETZOLDT, J. BEYER,
K. SCHÖFFLING:
Untersuchungen zur Frage des Langzeiteffektes von
blutzuckersenkenden Sulfonamiden auf Blutzuckersenk-
kung und Insulinsekretion bei Erwachsenen-Diabetikern
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973) 1216
- 71 HAUPT, E., W. KÖBERICH, U. CORDES, J. BEYER,
K. SCHÖFFLING:
Untersuchungen zu Dosis-Wirkungs-Relationen verschie-
dener Sulfonylharnstoffderivate der alten und neuen
Generation
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2203
- 72 HAUPT, E., J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Der Einfluß verschiedener Antidiabetika auf den
oralen Glukosetoleranztest bei Stoffwechselgesunden,
Adipösen und erwachsenen Diabetikern
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 385
- 73 HAUPT, E., F. LAUBE, H. LOY, K. SCHÖFFLING:
Neue Untersuchungen zum Sekundärversagen der Therapie
mit blutglukosesenkenden Sulfonamidderivaten
Med. Klin. 72 (1977) 1529
- 74 HAUPT, E., K. A. KÜLLMER, K. SCHÖFFLING:
Zur Pharmakodynamik von zwei neuen Sulfonylharnstoff-
derivaten
Klin. Wschr. 55 (1977) 695
- 75 HEBOLD, G., J. SCHOLZ, E. SCHÜTZ, H. CZERWEK, R. BRUNK:
Verträglichkeitsprüfung von HB 419 im Tierversuch
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1404
- 76 HEINSEN, H. A., H. HAGEN:
Kritisches zur peroralen Diabetestherapie
Med. Klin. 51 (1956) 1217
- 77 HEPTNER, W., H. M. KELLNER, O. CHRIST, D. WEIHRAUCH:
Metabolismus von HB 419 am Tier
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1400
- 78 HIRN, S., R. P. KÖNIGSTEIN:
HB 419, ein neues orales Antidiabetikum und
seine Anwendung im hohen Alter
Wien. med. Wschr. 119 (1969) 632
- 79 HÖHLER, H.:
Ein neues Mittel zur Behandlung des Diabetes
Diabetiker 19 (1969) 90
- 80 HOFFMANN, W. W.:
Rapid photoelectric method for the determination
of glucose in blood and urine
J. Biol. Chem. 120 (1937) 51

- 81 HOLT, C., I. BENEDICT, B. KRÖNER, J. KÜHNAU:
Chemische Ausschaltung der A-Zellen der
Langerhans'schen Inseln
Naturwissenschaften 41 (1954) 166
- 82 HOUSSAY, B. A., J. C. PENHOS:
Action of the hypoglycemic compounds in hypophysecto-
mized, adrenalectomized and depancreatectomized animals
Metabolism 5 (1956) 727
- 83 JACKSON, W. P. U., A. I. VINIK:
Preliminary trial of a powerful new sulfonylurea in
maturity-onset diabetes - HB 419 (Glibenclamide)
S. Afr. med. J. 43 (1969) 1002
- 84 JACKSON, W. P. U., W. v. MIEGHEM, P. KELLER:
Observations of the Mechanism of Action of the Sulfonyl-
ureas Under Clinical Conditions
Metabolism 9 (1973) 1155
- 85 JAHNKE, K., H. D. MISS, H. DROST:
Kriterien und Bewertung der Diabeseinstellung
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 870
- 86 JANBON, N., J. CHAPTAL, A. VEDEL, J. SCHAAP:
Accidents hypoglycémiques graves par un sulfonamid-
othiodiazol
Montpéllier méd. 85 (1942) 441
- 87 JOHNSON, B. F., C. K. BHATIA, J. RZESZOTARSKI,
F. W. WOLFF:
Preliminary Clinical Evaluation of Glibenclamide in
Treatment of Diabetes Mellitus
Diabetes 19 (1970) 579
- 88 KERN, H. F., D. KERN, F. H. SCHMIDT, H. STORK:
The fine structure of the islets of Langerhans in
rats and rabbits after treatment with Glibenclamide
(HB 419)
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 11
- 89 KLIMT, C. R., G. L. KNATTERUD, C. L. MEINERT, T. E. PROUT:
A study of the effects of hypoglycemic agents on vas-
cular complications in patients with adult-onset diabetes
Diabetes 19 Suppl. 2 (1970) 747
- 90 KORP, W., A. LENHARDT:
Treatment with sulfonylureas in diabetes.
A long-term study over 15 years
7. Congr. Internat. Diabetes Fed., Buenos Aires,
23. - 28. 8. 1970
Excerpta Medica Found., Amsterdam 1971

- 91 KRALL, L.:
A critical appraisal of the new
sulfonylurea HB 419 (Glibenclamide)
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 85
- 92 LACY, P. E., S. L. HOWELL, D. A. YOUNG, C. F. FINK:
New hypothesis of insulin secretion
Nature 219 (1968) 1177
- 93 LAMBRECHT, G., E. MUTSCHLER:
Therapie mit oralen Antidiabetika
Pharmazeut. Zeitung 119 (1974) 247
- 94 LAMBSDORFF, C. v.:
Blood clotting under HB 419 medication
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 61
- 95 LENHARDT, A.:
Orale Diabetes-Therapie unter besonderer Berücksichtigung
eines neuen Antidiabetikums (Glibenclamid/HB 419)
Wien. med. Wschr. 119 (1969) 625
- 96 LOUBATIÈRES, A.
Etude expérimentale chez le chien des accidents
nerveux irréversibles consécutifs à l'hypoblycémie
prolongée par le sulfaisopropyl-thio-diazol.
43er Congrès des méd. alién. neurol. de France,
Montpellier. Masson, Paris 1942, Seite 415
- 97 LOUBATIÈRES, A.:
Relation de mécanisme de l'action hypoglycémiant de
p-aminobenzène-sulfonamido-isopropyl-thio-diazol (2254 RP)
C. R. Soc. Biol. (Paris) 138 (1944) 766
- 98 LOUBATIÈRES, A.:
Etude physiologique et pharmacodynamique de certains
dérivés sulfamidés hypoglycémiant
Arch. Int. Physiol. 54 (1946) 174
- 99 LOUBATIÈRES, A., C. FRUTEAU de LACLOS, M. H. HOUAREAU:
Etude quantitative de la néogénèse des îlots de Langer-
hans du pancréas, provoquée par un sulfamide hypo-
glycémiant, le tolbutamide
C. R. Soc. Biol. (Paris) 157 (1963) 1652
- 100 LOUBATIÈRES, A., M. M. MARIANI, R. ALRIC, G. RIBES,
H. de MALBOSC, M. H. HOUAREAU:
Etude expérimentale d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant
particulièrement actif, le HB 419 ou glibenclamide.
II. Action bêta-cytotrophe et stimulatrice de la néo-
génèse des îlots de Langerhans
Diabetologia 5 (1969) 219

- 101 LOUBATIÈRES, A., M. M. MARIANI, G. RIBES,
H. de MALBOSC, R. ALRIC, J. CHAPAL:
Pharmakologische Untersuchungen eines neuen
hochwirksamen blutzuckersenkenden Sulfonamides,
des Glibenclamid (HB 419)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1354
- 102 LOUBATIÈRES, A., M. M. MARIANI, G. RIBES, R. ALRIC:
Pharmacological comparison between Tolbutamide and
two second generation hypoglycemic sulfonylureas
(Glibenclamide and Glisoxepide)
Acta Diabet. Lat. 10 (1973) 261
- 103 LUFT, D., R. M. SCHMÜLLING, M. EGGSTEIN:
Lactic Acidosis in Biguanide-Treated Diabetics
Diabetologia 14 (1978) 75
- 104 LUNTZ, G.:
CLINICAL Use of Glibenclamide in Diabetes Mellitus
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 84
- 105 MARBLE, A.:
Glibenclamide, a new sulfonylureas: wither oral
hypoglycemic agents
Drugs 1 (1971) 109
- 106 MARBLE, A., R. A. CAMERINI-DAVALOS:
Incidence and causes of secondary failure to tolbutamide.
43 Congrès de la Féd. Internat. Diabète
Méd. et Hyg. 1 (1961) 751
- 107 MARTIN, F. I. R., J. W. MILLS, H. D. BREIDAHL:
A clinical assessment of Glybenclamide (HB 419 "Daonil"),
a hypoglycemic sulfonylurea
Med. J. Aust. 2 (1969) 433
- 108 MEHNERT, H.:
Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der
Biguanide für die Behandlung des Diabetes mellitus
Chemotherapie 2 (1961) 262
- 109 MEHNERT, H.:
Moderne medikamentöse Behandlung
des Diabetes mellitus
Med. Welt 26 (1975) 1571
- 110 MEHNERT, H., K. MAYER, H. LOHE, M. HESSE, I. FARAG:
Klinische Ergebnisse nach 5 Jahren Diabetesbehandlung
mit Sulfonylharnstoff-Präparaten (Tolbutamid und
Carbutamid)
Méd. et Hyg. 19 (1961) 557

- 111 MEHNERT, H., E. REISNER:
Untersuchungen zur Frage des sogenannten Spätversagens
der Sulfonylharnstofftherapie
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 1378
- 112 MEHNERT, H., E. KARG:
Glybenclamid (HB 419): ein neues orales
Antidiabetikum der Sulfonylharnstoffreihe
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 819
- 113 MEHNERT, H., G. DIETZE, M. HASLBECK:
Zwanzig Jahre orale Diabetestherapie
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1221
- 114 MEINERT, C. L., G. L. KNATTERUD, T. E. PROUT,
C. R. KLIMT:
A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular
complications in patients with adult-onset diabetes
Diabetes 19, Suppl. 2 (1970) 787
- 115 MOSS, J. M., D. E. DE LAWTER:
Long-Term Results with Oral Hypoglycemic Drugs
J. Amer. Geriatrics Soc. 21 (1973) 72
- 116 MÜLLER, R., G. BAUER, R. SCHRÖDER, G. SAITO:
Summary report of clinical investigation of the
oral antidiabetic drug HB 419 (Glibenclamide)
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 88
- 117 MÜTING, D.:
Therapeutische Probleme bei der Behandlung
der Altersdiabetes
Med. Welt 22 (1971) 822
- 118 NATTRASS, M., P. G. TODD, L. HINKS, B. LLOYD,
K. G. M. M. ALBERTINI:
Comparative effects of phenformin, metformin and
glibenclamide on metabolic rhythm in maturity-onset
diabetics
Diabetologia 13 (1977) 145
- 119 NATTRASS, M., K. G. M. M. ALBERTINI:
Biguanides
Diabetologia 14 (1978) 71
- 120 OTTO, H.:
Ergebnisse der langdauernden Therapie mit Sulfonyl-
harnstoffen
4. Kongr. Int. Diab. Ver.
Méd. et Hyg. 1 (1961) 688
- 121 OTTO, H., V. HALLE, G. THUM:
Changes of serum insulin in healthy subjects after
intravenous and peroral application of Glibenclamide (HB 419)
Horm. Metab. Res. 1 (1969) 81

- 122 OTTO, H., U. C. BRINCK, L. NIKLAS:
Aktuelle Probleme der Diätbehandlung
des Diabetes mellitus
Med. Welt 22 (1971) 819
- 123 OTTO, H., L. NIKLAS:
Die Betreuung des Diabetikers in der Praxis
Fischer Verlag, Stuttgart 1976
- 124 O'SULLIVAN, D. J., W. F. CASHMAN:
Blood Glucose Variations and Clinical Experience
with Glibenclamide in Diabetes mellitus
Brit. J. med. 2 (1970) 572
- 125 PANZRAM, G.:
Erfolge und Grenzen der Langzeittherapie
des Diabetes mellitus
Ber. Ges. Inn. Med. 8 (1972) 143
- 126 PENSE, G., B. PAUTZSCH, U. SCHWARZER-QUEISER,
G. PANZRAM:
Zum Spätversagen der Sulfonylharnstoff-Therapie des
Diabetes mellitus: 10-jährige Verlaufsbeobachtung bei
einer geschlossenen Patientengruppe
Dtsch. Gesundheitswesen 27 (1972) 2038
- 127 PENSE, G., B. PAUTZSCH, U. SCHWARZER-QUEISER,
G. PANZRAM:
Ergebnisse der Langzeittherapie des Diabetes mellitus
mit Sulfonylharnstoffpräparaten
Ber. Ges. Inn. Med. 8 (1972) 153
- 128 PFAFF, W., A. BÄNDER, F. STAREY, K. HARDENBECK,
K. RITTER, A. W. HLFART:
Allgemeine pharmakologische Untersuchungen mit HB 419
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1378
- 129 PFAFF, W., H. H. SCHÖNE:
Zur Insulinfreisetzung aus Pankreas
durch Sulfonylharnstoffe
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1445
- 130 PFEIFFER, E. F.:
Über die klinische Anwendung der Sulfonamide als
perorale Antidiabetika
Med. Welt 2 (1960) 94
- 131 PFEIFFER, E. F.:
Fortschritte der Diabetologie
Therapiewoche 8 (1971) 553

- 132 PFEIFFER, E. F., K. SCHÖFFLING, H. STEIGERWALD,
A. TRESER, H. OTTO:
Das Problem des Sekundärversagens der oralen
Diabetesbehandlung
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1528
- 133 PFEIFFER, E. F., H. STEIGERWALD, W. SANDRITTER,
A. BÄNDER, A. MAGER, U. BECKER, K. RETIENE:
Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und
Hormongehalt des Kälberpankreas nach Sulfonylharn-
stoffen (D 860)
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 63 (1957) 604
- 134 PFEIFFER, E. F., H. DITSCHUNEIT, R. ZIEGLER:
Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epidid-
ymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter
Glukose.
IV. Die Dynamik der Insulinsekretion des Stoffwechsel-
gesunden und des Altersdiabetikers nach wiederholter
Belastung mit Glukose, Sulfonylharnstoff und mensch-
lichem Wachstumshormon, ein Beitrag zur Pathogenese
des menschlichen Altersdiabetes
Klin. Wschr. 39 (1961) 415
- 135 QUABBE, H. J., G. KLIEMS:
Glycémie et insuline plasmatique sous l'influence du
Tolbutamide et du HB 419 chez des sujets normaux
et diabétiques
Journées Ann. diabét. de L'Hotel-Dieu 1969, Seite 301
- 136 RAPTIS, S., R. M. RAU, K. E. SCHRÖDER, J. D. FAULHABER,
E. F. PFEIFFER:
Comparative Study of Insulin secretion following repea-
ted administration of glucose, tolbutamide and gliben-
clamide (HB 419) in diabetic and non-diabetic human
subjects
Horm. Metab. Res. Suppl. I (1969) 65
- 137 RAPTIS, S., E. F. PFEIFFER:
Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika der
1. und 2. Generation
Therapiewoche 21 (1971) 578
- 138 RAPTIS, S., G. ROTHENBUCHNER, E. F. PFEIFFER:
Fortschritte der Diabetestherapie
Wien. med. Wschr. 14 (1971) 261
- 139 RAPTIS, S.:
15 Jahre orale Diabetestherapie
Dtsch. med. J. 23 (1972) 617

- 140 RAPTIS, S., G. ROTHENBUCHNER, Ch. THUM, E. F. PFEIFFER:
Die Verbesserung der Insulinsekretion und Glukoseassimilation unter Langzeittherapie mit Glibenclamid bei Patienten mit subklinischem und Altersdiabetes
6. Kongr. Dtsch. Diab. Ges., Düsseldorf 14. - 15. 5. 1971
- 141 RAPTIS, S., E. F. PFEIFFER:
Progress in oral therapy of diabetes mellitus with sulfonylureas of the second generation
Acta diabet. lat. 9 (1972) 865
- 142 RASTOGI, G. K., R. J. DASH, M. K. SINHA:
Experience with Glibenclamide
J. Indian M. A. 61 (1973) 60
- 143 RETIENE, K., R. PETZOLDT, C. ALTHOFF-ZUCKER, J. BEYER, K. SCHÖFFLING:
Clinical studies on Glibenclamide (HB 419)
Horm. Metab. Res. Suppl. I (1969) 55
- 144 RUIZ, C. L., L. L. SILVA, L. LIBENSON:
Contribución al estudio sobre la composicion quimica de la insulina. Estudio de algunos cuerpos sinteticos sulfurados con accion hipoglicemiente
Rev. Soc. Argent. Biol. 6 (1930) 134
- 145 RULL, J. A., H. GONZALEZ-MILLAN, M. GARCIA-VIVEROS, O. LOZANO-CASTANEDA:
Over-all Therapeutic Usefulness of Glybenclamide, a New Hypoglycemic Sulfonylurea
Diabetes 19 (1970) 264
- 146 RUPP, W., O. CHRIST, W. HEPTNER:
Resorption, Ausscheidung und Metabolismus nach intravenöser und oraler Gabe von HB 419-14-C an Menschen
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1428
- 147 SANDRITTER, W., U. BECKER, D. MÜLLER, E. F. PFEIFFER:
Histochemische Untersuchungen zur Frage der Funktion der B-Zellen der Langerhans'schen Inseln nach Stimulierung mit D 860
Endokrinologie 37 (1959) 13
- 148 SAUER, H., L. NASSAUER:
Diättherapie des Diabetes mellitus
Internist 17 (1976) 502
- 149 SCHADEWALDT, H.:
Die Entdeckung der oralen Antidiabetika
Dtsch. med. Wschr. 100 (1972) 2653

- 150 SCHILLING, J., W. BRUNS, H. HALLER, E. MEHNERT,
A. MOHNICKE, E. JUTZI, V. SCHLIACK, J. SCHULZE:
Erste klinische Erfahrungen und Probleme einer Lang-
zeittherapie des Diabetes mellitus mit Sulfonylharn-
stoffderivaten der 2. Generation (Glibenclamid)
Ber. Ges. Inn. Med. 8 (1972) 149
- 151 SCHMIDT, F. H., H. STORK, A. BÄNDER, W. PFAFF:
Pharmakodynamik und Untersuchungen zum Wirkungs-
mechanismus von HB 419
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1369
- 152 SCHMITT, H., H. HÖHLER, H. DAWEKE, K. JAHNKE:
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen
oralen Antidiabetikums Glibenclamid (HB 419)
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 824
- 153 SCHNEIDER, T., S. LOPIS:
HB 419 (Glibenclamide) in the treatment of
diabetes mellitus
S. Afr. med. J. 43 (1969) 981
- 154 SCHÖFFLING, K.:
Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden
Therapiewoche 18 (1968) 11
- 155 SCHÖFFLING, K.:
Clinical experiences in oral antidiabetic therapy
with sulfonylureas and biguanides
Aust. N. Z. J. Med. Suppl. 2 (1971) 47
- 156 SCHÖFFLING, K.:
Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen
der oralen Diabetes-Therapie mit Sulfonamidderivaten
Wiss. Arbeitstagung Dtsch. Diab. Ges.
Düsseldorf, 12. - 13. 5. 1971
- 157 SCHÖFFLING, K.:
Indikationen und Nebenwirkungen der oralen
Diabetes-Therapie
6. Kongr. Dtsch. Diab. Ges.
Düsseldorf, 13. 5. - 15. 5. 1971
- 158 SCHÖFFLING, K., H. DITSCHUNEIT, E. F. PFEIFFER:
Die Behandlung des Altersdiabetes mit Sulfonylharnstoffen
Chemotherapie 2 (1961) 328
- 159 SCHÖFFLING, K., H. DITSCHUNEIT, E. F. PFEIFFER:
Die zeitliche Begrenzung der Anwendbarkeit von Sulfonyl-
harnstoffen bei der Behandlung des Altersdiabetes
4. Congr. Fed. Intern. Diab.
Genf, 10. 7. - 14. 7. 1961
Méd. et Hyg. 19 (1961) 748

- 160 SCHÖFFLING, K., E. F. PFEIFFER, H. DITSCHUNEIT,
K. FEDERLIN, H. WILDBERGER:
Fünf Jahre Sulfonylharnstofftherapie des
Diabetes mellitus
Med. Welt 1 (1961) 827
- 161 SCHÖFFLING, K., R. PETZOLD, C. ALTHOFF-ZUCKER,
J. BEYER, K. RETIENE, E. BÖHLE, W. KUNKEL:
Klinische Erfahrungen mit dem oralen Antidiabetikum
Glibenclamid
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1439
- 162 SCHÖFFLING, K., E. HAUPT, W. KÖBERICH, J. BEYER:
Neuere Erkenntnisse bei der Anwendung von blutzucker-
senkenden Sulfonamiden der ersten und zweiten Generation
Klin. Wschr. 51 (1973) 68
- 163 SCHOR, S. T.:
The University Group Diabetes Program
A statistician looks at the mortality results
J. Amer. Med. Ass. 217 (1971) 1617
- 164 SCHWARZ, H., J. AMMON, J. E. YEBOAH, H. E. HILDEBRANDT,
E. F. PFEIFFER:
Förderung der Insulinsekretion in vitro durch
ein neues hochwirksames Antidiabetikum
Diabetologia 4 (1968) 10
- 165 SEFTTEL, H. C.:
Clinical trial of a new sulfonylurea in maturity-onset
diabetes - HB 419 (Glibenclamide)
S. Afr. med. J. 43 (1969) 979
- 166 SIREK, O. V., M. VIGAS, A. NIKI, H. NIKI, A. SIREK:
Betaadrenergic stimulation and insulin release in
dogs following HB 419
Diabetologia 5 (1969) 207
- 167 STÖTTER, G., J. SZABO, W. KÖHLER:
Verhalten der Schilddrüsenfunktion bei Langzeit-
anwendung von HB 419
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1436
- 168 STORK, H., F. H. SCHMIDT, A. BÄNDER, W. PFAFF:
Der Einfluß von HB 419 - einem neuen oralen Anti-
diabetikum - auf den Fettstoffwechsel
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1373
- 169 STOWERS, J. M.:
Glibenclamide for secondary failure of
other sulfonylureas
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 63

- 170 STRATMANN, F. W.:
Erfahrungen mit HB 419 (Glibenclamid) bei
der ambulanten Diabetesbehandlung
Med. Welt 20 (1969) 1489
- 171 STRATMANN, F. W.:
HB 419 (Glibenclamid) und seine Kombinationsmöglich-
keit bei der Behandlung des Diabetes mellitus
Dtsch. med. J. 21 (1970) 83
- 172 STRAUZENBERG, S. E., H. HALLER, H. MEYER:
Beitrag zum Problem der Versagerfälle bei
der peroralen Diabetestherapie
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1535
- 173 TAN, M. H., C. A. GRAHAM, R. F. BRADLEY,
R. E. GLEASON, J. S. SOELDNER:
The Effects of Long-term Therapy with Oral Hypoglycemic
Agents on the Oral Glucose Tolerance Test Dynamics in
Male Chemical Diabetics
Diabetes 26 (1977) 561
- 174 WATANABE, C. K.:
Studies on the metabolic changes induced by admini-
stration of guanidine bases.
I. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood
sugar content
J. Biol. Chem. 35 (1918) 253
- 175 WEBER, H., W. AUMÜLLER, K. MUTH, R. WEYER, R. HEERDT,
E. FAULAND, A. BÄNDER, W. PFAFF, F. H. SCHMIDT, H. STORK:
Acylaminoalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1326
- 176 WEBER, H., W. AUMÜLLER, E. FAULAND, R. HEERDT,
M. HÜBNER, K. MUTH, R. WEYER:
Development and Chemistry of HB 419 and Related
Compounds
Horm. Metab. Res. Suppl. I (1969) 1
- 177 WEINGES, K. F., G. BIRO, H. KETTL, M. MITZUNO:
Vergleichende Untersuchungen zwischen HB 419 (Gliben-
clamid) und Tolbutamid über ihre Wirkung auf die Insulin-
abgabe an isolierten Inseln des Rattenpankreas in vitro
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 1467
- 178 WETHERILL, J., R. TUNBRIDGE:
Comparison of glibenclamide with other oral hypoglycemic
agents
Postgrad. med. J. Suppl. 46 (1970) 88
- 179 WILLIAMSON, J. R., P. E. LACY, J. W. GRISHAM:
Ultrastructural changes in islets of the rat
produced by tolbutamide
Diabetes 10 (1961) 460

Herrn Prof. Dr. H. Daweke möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung und wertvollen Anregungen bei der Vorbereitung und Abfassung der vorliegenden Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 22. Oktober 1947 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Helmut Finck und seiner Ehefrau Anni, geborene Haas, in Fulda geboren.

Im April 1954 erfolgte die Einschulung in die Grundschule in Hünfeld, dem Wohnsitz meiner Eltern. Nach den ersten vier Grundschuljahren besuchte ich dann von 1958 - 1966 die Wigbertschule Hünfeld, ein neusprachliches Gymnasium, an dem ich im November 1966 das Abitur ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1967 an der Universität Würzburg, wo ich im April 1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1969 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. 1970 setzte ich das Studium an der Universität Düsseldorf fort und schloß es im Oktober 1973 mit der Ärztlichen Prüfung ab.

Während der anschließenden Medizinalassistentenzeit war ich vier Monate an der Chirurgischen Abteilung und drei Monate an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Vinzenz-Krankenhauses in Düsseldorf sowie fünf Monate an der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses in Bochum-Langendreer tätig.

Am 1. Dezember 1974 erhielt ich die Approbation als Arzt. Meine ärztliche Tätigkeit begann ich als Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer vom 1. 12. 1974 - 31. 3. 1977.

Seit dem 1. 4. 1977 bin ich als Assistenzarzt an der Röntgenabteilung des Knappschaftskrankenhauses tätig.

